

# 证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2003. 12. 10

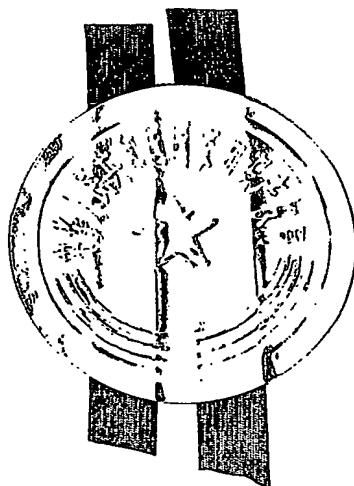
申 请 号： 200310109213X

申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 一种抗肿瘤的中药制剂及其制备方法和应用

申 请 人： 上海百棵药业有限公司

发明人或设计人： 徐桂芬



中华人民共和国  
国家知识产权局局长

王景川

2004 年 12 月 8 日

# 权利要求书

- 1、一种抗肿瘤的中药制剂，其特征在于该中药制剂是由下列重量份的原料药制成：大枫子 1 份、木鳖子 0.8-1.4 份、穿山甲 0.5-1.1 份、大黄 0.8-1.3 份、甘草 1-1.5 份。
- 2、根据权利要求 1 所述的中药制剂，其特征在于各原料药的用量均为 1 份。
- 3、根据权利要求 1 所述的抗肿瘤的中药制剂的制备方法，其包括下列步骤：
  - 1) 称取各原料药，粉碎至中粉，
  - 2) 按与原料药的重量体积比为 1:2.5~1:3.5 加入 62% 乙醇充分浸渍，
  - 3) 加热回流充分，
  - 4) 过滤，所得滤液即为本发明中药制剂的活性成份溶液。
- 4、根据权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于该方法步骤 2 中的重量体积比为 1:3。
- 5、根据权利要求 3 所述的制备方法，其特征在于将步骤 4) 过滤后所得药渣中按与其重量体积比为 1:0.8~1:1.5 加入 62% 乙醇再加热回流充分，过滤后所得滤液也为本发明中药制剂的活性成份溶液。
- 6、根据权利要求 5 所述的制备方法，其特征在于该方法中的重量体积比为 1:1。
- 7、根据权利要求 5 所述的制备方法，其特征在于该方法所得滤液与权利要求 3 所述的制备方法所得滤液合并作为本发明中药制剂的活性成份溶液。
- 8、根据权利要求 3 或 5 所述的制备方法，其特征在于所述的加热回流充分的时间为 0.5-1 小时。
- 9、根据权利要求 3-7 任一权利要求所述的制备方法，其特征在于将所述的中药制剂的活性成份溶液用乙醇和水调节，使乙醇体积百分比为 6.0-8.0%，pH 值为 4.0-5.0，即制成本发明中药制剂的合剂。
- 10、根据权利要求 9 所述的制备方法，其特征在于该中药制剂的合剂的相对密度为 1.02-1.08。
- 11、根据权利要求 3-7 任一权利要求所述的制备方法，其特征在于将所述的中药制剂的活性成份溶液经干燥后制成颗粒，充填于空心胶囊中，制成本发明中药制剂的胶囊。
- 12、根据权利要求 3-7 任一权利要求所述的制备方法，其特征在于将所述的中药制剂的活性成份溶液经干燥后压制成圆片状，即制成本发明中药制剂的片剂。
- 13、根据权利要求 1 或 2 所述的中药制剂在制备治疗癌症药物中的应用。
- 14、根据权利要求 13 所述的中药制剂的应用，其特征在于所述的治疗癌症药物为治疗消化道肿瘤、肺癌、宫颈癌的药物。

000.10.10

15、根据权利要求 14 所述的中药制剂的应用，其特征在于所述的治疗消化道肿瘤药物为治疗胃癌、肠癌和肝癌的药物。

# 说 明 书

## 一种抗肿瘤的中药制剂及其制备方法和应用

### 技术领域

本发明涉及的是中药领域，特别涉及一种中药制剂及其制备方法和在制备抗肿瘤药物中的应用。

### 背景技术

癌症是当前影响人类健康的重大疾病之一。据统计，目前全世界癌症患者人数已超过 1800 万人。预测至 2020 年全世界癌症发病率将比现在增加 50%，新增癌症患者人数将达到 1500 万人，发病年龄也已由五、六十岁提前到 40 岁，而胃癌在城市地区已经提前到了 35 岁，令人谈癌色变。

而在对癌症的治疗方面，各国科学家和医务工作者均在除手术、放化疗之外，努力探索并试图寻找到一种能够根治癌症的手段和方法，如采用零下 180℃的深冷疗法、微波凝固的热疗法、切断营养的饿死疗法及采用生物技术、坏死因子、基因疗法与多种手段和方法抗癌，但就目前的国际国内的科技水平和医疗现状而言，上述各种疗法因缺乏前瞻性研究，尚未得出科学的定论，而寄希望在中国的中草药中寻找到能治疗癌症的新药，已成为国际抗癌领域中引人关注的课题。

我国的中医药和中医理论，是我国最为宝贵的文化遗产之一，是我国古代人民繁衍生息的基本保障，在与之同时形成的丰富的与疾病抗争的经验和理论，在现代文明社会中，仍发挥着重要的作用。

我国中医药的抗癌作用已被我国大众和西方社会认可，但真正在临幊上所使用的抗癌中药制剂仅占整个临幊用药的 3—5%，且无专门的用于治疗胃癌的中药抗癌药品。

研制和发明一种安全、有效、可控的能供临幊广泛使用的中药抗癌制剂而非方剂，是本发明的基本指导思想。

### 发明内容

本发明根据中医对癌症：“因气滞血瘀进而引发癥瘕积聚而形成之，则以活血化瘀、攻毒散结而治之”的理论，结合现代医学理论，用现代工艺技术方法，精心筛选药材，目的之一是提供一种抗肿瘤的中药制剂；本发明的另一目的是提供其制备方法；本发明

的再一目的是提供其在制备抗肿瘤药物中的应用。

本发明的目的是这样实现的：一种抗肿瘤的中药制剂，其特征在于该中药制剂是由下列重量份的原料药制成：大枫子 1 份、木鳖子 0.8-1.4 份、穿山甲 0.5-1.1 份、大黄 0.8-1.3 份、甘草 1-1.5 份。

其中，采用药材“大枫子”，入肝、脾经，取其具有祛风、燥湿、劫毒、劫痰、行积水之功用的脂肪酸甘油脂，作为君药。

采用药材“木鳖子”，入脾、胃经，取其具有消肿、祛毒、生肌之功用的木鳖子酸，作为臣药。

采用药材“穿山甲”，入肝、胃经，取其具有消肿溃痛、搜风活络、治瘰疬溃坏，能抗乳突状癌细胞活性的作用的穿山甲碱，作为佐药。

采用药材“大黄”，入胃、肠经，取其具有泻热毒、破积滞、行瘀血之功用的大黄素、大黄鞣酸，作为佐药。

采用药材“甘草”，入脾、胃经，取其具有抗癌作用，解毒和调和诸药的功效的甘草次酸，作为使药。

本发明中各原料药的用量最好均为 1 份。

本发明的抗肿瘤的中药制剂的制备方法，其包括下列步骤：

- 1) 称取各原料药，粉碎至中粉，
- 2) 按与原料药的重量体积比为 1:2.5~1:3.5 加入 62% 乙醇充分浸渍，
- 3) 加热回流充分，
- 4) 过滤，所得滤液即为本发明中药制剂的活性成份溶液。

其中该方法步骤 2 中的重量体积比最佳为 1:3。

本发明的方法还可以将上述步骤 4) 过滤后所得药渣中按与其重量体积比为 1:0.8~1:1.5 加入 62% 乙醇再加热回流充分，过滤后所得滤液或与前步骤所得滤液合并后的滤液也为本发明中药制剂的活性成份溶液。

该方法中的重量体积比最佳为 1:1。

本发明的方法中所述的加热回流充分的时间一般为 0.5-1 小时。

将所述的中药制剂的活性成份溶液用乙醇和水调节，使乙醇体积百分比为 6.0-8.0%，pH 值为 4.0-5.0，即制成本发明中药制剂的合剂。

该中药制剂的合剂的相对密度最好为 1.02-1.08。

或者，将所述的中药制剂的活性成份溶液经干燥后制成颗粒，充填于空心胶囊中，制成本发明中药制剂的胶囊。

还可以将所述的中药制剂的活性成份溶液经干燥后压制圆片状，即制成本发明中药制剂的片剂。

本处方药材中 2 味毒性药材大枫子、木鳖子的每日标准量及最高限量均为 15 克，大于此限量将会引起血压下降、呼吸短暂、心搏加快、呕吐、食欲不振、失眠、溶血性贫血、肾炎蛋白尿和血尿等毒副反应，反之若低于限量，抗癌疗效将会降低或无抗癌作用。

本发明的中药制剂，组方精炼，配伍合理，君臣佐使，主次分明，剂量准确，安全有效，达到了不必多一味，但不能少一味，加大剂量将明显增加毒性，减少剂量将无抗癌疗效的境地，既有活血化瘀、攻毒散积的祛邪作用，又有补中益气，升白生肌的扶正作用，既符合中医以毒攻毒、祛邪扶正作为癌症治则的理论，也符合现代医学对于增强巨噬细胞的吞噬功能，提高患者免疫机能，最终抑制和杀灭癌细胞的医学理论。

本发明经动物试验和人体临床试验证实安全、有效、可控。

本发明不仅仅超越了目前国内其他单一的仅以扶正或增效、或减毒为主要目的药品，达到了既有祛邪，同时又有扶正、增效和减毒的四种功效同时并举的疗效的新颖性。

本发明还有既能作为治疗性抗癌药单独使用，又能与化疗药品同时合并使用，作为后者使用时，本发明的中药制剂不仅能明显地减少化疗药严重的毒副反应，还能达到近期疗效和远期疗效均优于化疗的大幅度提高抗癌治疗效果的先进性。

本发明的中药制剂可以广泛地应用于抗肿瘤，如胃癌、肠癌、肝癌、食道癌等消化道肿瘤和肺癌、宫颈癌、乳腺癌、皮肤癌等，对胃癌和肝癌的疗效尤其显著。

#### 具体实施方式

##### **实施例 1 本发明的中药合剂制备**

取大枫子 150 克，木鳖子 150 克，穿山甲 150 克，大黄 150 克，甘草 150 克。以上共五味药材，粉碎至中粉，加 62%乙醇 2500ml 浸渍 12 小时后，加热强制回流 1 小时，滤过，药渣加 62%乙醇 800ml 再加热强制回流 1 小时，滤过，合并两次所得滤液，减压浓缩至 950ml，用乙醇和水调节至 1000ml，使乙醇量为 6.0~8.0%，pH 值 4.0~5.5，相对密度为 1.05，混匀，6~10℃低温冷藏静置 12 小时，离心，取上清液，灌装即得合剂。

##### **实施例 2 本发明的中药合剂制备**

取大枫子 150 克，木鳖子 240 克，穿山甲 120 克，大黄 120 克，甘草 225 克。以上共五味药材，粉碎至中粉，加 62%乙醇 2600ml 浸渍 18 小时后，加热强制回流 1 小时，滤过，药渣加 62%乙醇 900ml 再加热强制回流 1 小时，滤过，合并两次所得滤液，减压浓缩至 950ml，用乙醇和水调节至 1000ml，使乙醇量为 6.0~8.0%，pH 值 4.0~5.5，相对

密度为 1.02，混匀，6-10℃低温冷藏静置 12 小时，离心，取上清夜，灌装即得合剂。

### 实施例 3 本发明的中药合剂制备

取大枫子 80 克，木鳖子 75 克，穿山甲 50 克，大黄 75 克，甘草 100 克。以上共五味药材，粉碎至中粉，加 62%乙醇 950ml 浸渍 12 小时后，加热强制回流 1 小时，滤过，药渣加 62%乙醇 320ml 再加热强制回流 1 小时，滤过，合并两次所得滤液，减压浓缩至 950ml，用乙醇和水调节至 1000ml，使乙醇量为 6.0~8.0%，pH 值 4.0~5.5，相对密度为 1.06，混匀，6-10℃低温冷藏静置 12 小时，离心，取上清夜，灌装即得合剂。

### 实施例 4 本发明的中药合剂制备

取大枫子 120 克，木鳖子 140 克，穿山甲 100 克，大黄 150 克，甘草 180 克。以上共五味药材，粉碎至中粉，加 62%乙醇 2000ml 浸渍 12 小时后，加热强制回流 1 小时，滤过，药渣加 62%乙醇 700ml 再加热强制回流 1 小时，滤过，合并两次所得滤液，减压浓缩至 950ml，用乙醇和水调节至 1000ml，使乙醇量为 6.0~8.0%，pH 值 4.0~5.5，相对密度为 1.08，混匀，6-10℃低温冷藏静置 12 小时，离心，取上清夜，灌装即得合剂。

### 实施例 5 本发明中药的胶囊剂制备

取大枫子 180 克，木鳖子 180 克，穿山甲 90 克，大黄 150 克，甘草 250 克。以上共五味药材，粉碎至中粉，加 62%乙醇 2500ml 浸渍 24 小时后，加热强制回流 1 小时，滤过，药渣加 62%乙醇 1000ml 再加热强制回流 1 小时，滤过，合并两次所得滤液，经干燥后制成均匀颗粒，充填于空心胶囊中，即制成硬胶囊。

### 实施例 6 本发明中药的片剂制备

取大枫子 100 克，木鳖子 80 克，穿山甲 110 克，大黄 130 克，甘草 150 克。以上共五味药材，粉碎至中粉，加 62%乙醇 1500ml 浸渍 18 小时后，加热强制回流 0.5 小时，滤过，药渣加 62%乙醇 750ml 再加热强制回流 1 小时，滤过，合并两次所得滤液，经干燥后压制为圆片状即制成片剂。

## 试验实施例 1 本发明中药制剂治疗恶性肿瘤的药效学研究

### 一. 受试药物

1. 制剂标示量：1ml含生药0.55g

2. 溶剂：0.5%CMC-Na

3. 配制方法：原液以 0.5%CMC-Na 稀释至所需各档浓度，每鼠每次用药体积为 0.5ml。

### 二. 动物

1. 名称、来源、种属：BALB/c小鼠或F1 (ICR×BALB/c) 及昆明小鼠，本研究所动物组。

C57BL/6小鼠及裸小鼠nu/BALB/c均购自上海实验动物中心。

2. 体重：19±1克，6—8周龄。
3. 性别：雌雄均可，每次实验采用同一性别。
4. 动物饲养和实验条件：昆明小鼠，C57BL/6及F1小鼠置于清洁级动物实验室。裸小鼠置于层流架内以SPF条件饲养和实验，实验给药全部在层流架内进行。
5. 各组动物数：受试组三个剂量。阳性对照，空白对照二组。裸鼠每组6只，昆明小鼠，C57BL/6及F1每组10只。

### 三. 试验方法选择

按《中药新药研究指南》规定进行祛邪作用研究以及扶正、减毒、增效试验。  
因本品为中药复方制剂，所以全部采用整体动物试验。

### 四. 剂量设置

po（口服）高中低三个剂量分别为25.0, 12.5及6.25ml/kg或75, 37.5及18.75ml/M<sup>2</sup>；  
ip（腹腔给药）高中低三个剂量分别为10.0, 5.0及2.5ml/kg。

### 五. 给药方法

祛邪、扶正、增效及减毒作用以po×10qd及ip×10qd，其中口服为临床用药途径；  
扶正作用仅做po途径，扶正作用以12.5、6.25、3.125ml/kg po×10方案。

### 六. 试验对照

空白对照：相应溶剂0.5%CMC—Na。

阳性药对照：因无相应合适的阳性对照，故采用常用环磷酰胺，以证实每次实验的可靠性。

### 七. 试验主要步骤及结果

#### 1. 祛邪作用

对人体肿瘤异种移植模型MKN及QGY的试验：无菌条件下取有关瘤源，制备成匀浆1—2×10<sup>7</sup>瘤细胞/ml。以相应品系受体鼠，每鼠腋皮下接种0.2ml或足趾皮下接种0.05ml瘤细胞悬液，随机分组，次日按给药方案开始治疗，二周后解剖取各试验组瘤与对照组比较，计算抑制率，所有实验应严格在灭菌条件下操作和给药，结果详见表1-4。

对动物移植性肿瘤小鼠结肠癌C26及Lewis肺癌的抑制试验，方法同上。结果详见表5-10。

00-10-10

按：下列各表内有“\*\*\*”符号者均为  $P<0.01$ ；有“\*\*”符号者均为  $P<0.05$ ；“\*”均为  $P<0.1$ 。

表1. 本发明的合剂口服给药对人胃癌MKN异种移植模型的疗效试验

样品 组别	剂量 ml/kg	剂量 ml/M <sup>2</sup>	给药 方案	动物数 始(只)终	动物体重 始(克)终	瘤重 $\bar{x} \pm SD$	抑制率 %
本发明合剂	25	75	po×10qd	6 6	17.6 17.1	0.317±0.12	77.83***
本发明合剂	12.5	37.5	po×10qd	6 6	17.7 17.7	0.717±0.12	49.86***
本发明合剂	6.25	18.75	po×10qd	6 6	17.8 17.4	1.12±0.23	21.68
阳性对照	30mg/kg						
环磷酰胺			ip×7qd	6 6	17.7 16.6	0.17±0.15	88.11***
阴性对照	相应溶剂		po×10qd	12 12	17.5 19.9	1.43±0.24	

表2. 本发明的合剂腹腔给药对人胃癌MKN异种模型的疗效试验

样品 组别	剂量 ml/kg	剂量 ml/M <sup>2</sup>	给药 方案	动物数 始(只)终	动物体重 始(克)终	瘤重 $\bar{x} \pm SD$	抑制率 %
本发明合剂	10	30	ip×10qd	6 6	18.3 17.7	0.25±0.10	80.47***
本发明合剂	5	15	ip×10qd	6 6	18.5 18.4	0.53±0.12	58.59***
本发明合剂	2.5	7.5	ip×10qd	6 6	18.2 18.6	0.90±0.26	26.69
阳性对照	30mg/kg						
环磷酰胺			ip×7qd	6 6	18.0 17.9	0.14±0.05	89.06***
阴性对照	相应溶剂		ip×10qd	12 12	18.1 20.1	1.28±0.26	

表3. 本发明的合剂口服给药对人肝癌QGY的疗效试验

样品 组别	剂量 ml/kg	剂量 ml/M <sup>2</sup>	给药 方案	动物数 始(只)终	动物体重 始(克)终	瘤重 $\bar{x} \pm SD$	抑制率 %
----------	-------------	-------------------------	----------	--------------	---------------	------------------------	----------

本发明合剂	25	75	po×10qd	6	6	17.4	17.9	1.13±0.22	49.33***
本发明合剂	12.5	37.5	po×10qd	6	6	17.7	18.0	1.48±0.30	33.63**
本发明合剂	6.25	18.75	po×10qd	6	6	17.5	17.9	1.65±0.20	26.00
阳性对照	30mg/kg								
环磷酰胺			ip×7qd	6	6	17.6	17.0	0.25±0.14	88.79***
阴性对照	相应溶剂		po×10qd	12	12	17.5	19.4	2.23±0.31	

表4. 本发明的合剂腹腔给药对人体肝癌QGY的疗效试验

样品 组别	剂量 ml/kg	剂量 ml/M <sup>2</sup>	给药 方案	动物数 始(只)终	动物体重 始(克)终	瘤重 $\bar{x} \pm SD$	抑制率 %		
本发明合剂	10	30	ip×10qd	6	6	17.3	18.1	1.03±0.29	48.76***
本发明合剂	5	15	ip×10qd	6	6	17.2	18.7	1.37±0.23	31.84**
本发明合剂	2.5	7.5	ip×10qd	6	6	16.8	18.4	1.60±0.24	20.40
阳性对照	30mg/kg								
环磷酰胺			ip×7qd	6	6	17.0	17.6	0.22±0.08	89.05***
阴性对照	相应溶剂		ip×10qd	12	12	17.3	19.5	2.01±0.33	

表5. 本发明的合剂口服给药对C-26小鼠结肠癌实体瘤的疗效试验

样品 组别	剂量 ml/kg	剂量 ml/M <sup>2</sup>	给药 方案	动物数 始(只)终	动物体重 始(克)终	瘤重 $\bar{x} \pm SD$	抑制率 %		
本发明合剂	25	75	po×10qd	10	10	21.2	24.7	1.38±0.22	43.67***
本发明合剂	12.5	37.5	po×10qd	10	9	21.4	25.2	1.71±0.36	30.2 **
本发明合剂	6.25	18.75	po×10qd	10	10	21.3	25.7	2.24±0.25	8.6
阳性对照	30mg/kg								
环磷酰胺			ip×7qd	10	10	21.3	22.6	0.22±0.06	91.02***
阴性对照	相应溶剂		po×10qd	20	20	21.3	26.2	2.45±0.57	

表6. 本发明的合剂腹腔给药对C-26小鼠结肠癌实体瘤的疗效试验

样品	剂量	给药	动物数	动物体重	瘤重	抑制率
----	----	----	-----	------	----	-----

组别	ml/kg	ml/M <sup>2</sup>	方案	始(只)	终	始(克)	终	$\bar{x} \pm SD$	%
本发明合剂	10	30	ip×10qd	10	10	20.1	23.1	1.36±0.20	49.91***
本发明合剂	5	15	ip×10qd	10	10	20.3	23.9	1.70±0.37	37.98**
本发明合剂	2.5	7.5	ip×10qd	10	10	20.4	23.4	2.12±0.47	21.92
阳性对照	30mg/kg								
环磷酰胺			ip×7qd	10	10	20.2	21.0	0.22±0.06	91.90***
阴性对照	相应溶剂		ip×10qd	20	20	20.4	24.8	2.75±0.45	

表7. 本发明的合剂口服给药对C-26小鼠结肠癌足趾接种的疗效试验

样品	剂量		给药	动物数	动物体重	瘤重	抑制率		
组别	ml/kg	ml/M <sup>2</sup>	方案	始(只)	终	始(克)	终	$\bar{x} \pm SD$	%
本发明合剂	25	75	po×10qd	10	10	19.3	21.0	0.41±0.07	54.95***
本发明合剂	12.5	37.5	po×10qd	10	10	19.2	21.7	0.55±0.11	39.56***
本发明合剂	6.25	18.75	po×10qd	10	10	19.1	22.3	0.70±0.15	23.08
阳性对照	30mg/kg								
环磷酰胺			ip×7qd	10	10	19.1	20.4	0.19±0.06	79.12***
阴性对照	相应溶剂		po×10qd	20	20	19.3	24.9	0.91±0.18	

表8. 本发明的合剂腹腔给药对C-26小鼠结肠癌足趾接种的疗效试验

样品	剂量		给药	动物数	动物体重	瘤重	抑制率		
组别	ml/kg	ml/M <sup>2</sup>	方案	始(只)	终	始(克)	终	$\bar{x} \pm SD$	%
本发明合剂	10	30	ip×10qd	10	10	19.0	21.7	0.42±0.06	56.48***
本发明合剂	5	15	ip×10qd	10	10	18.9	21.4	0.58±0.11	39.90***
本发明合剂	2.5	7.5	ip×10qd	10	10	18.7	22.3	0.75±0.20	22.28
阳性对照	30mg/kg								
环磷酰胺			ip×7qd	10	10	18.7	20.0	0.18±0.06	81.35***

阴性对照 相应溶剂 ip×10qd 20 20 18.8 23.1 0.965±0.18

表9. 本发明的合剂口服给药对Lewis小鼠肺癌实体瘤的疗效试验

样品 组别	剂量 ml/kg	剂量 ml/M <sup>2</sup>	给药 方案	动物数 始(只)终	动物体重 始(克)终	瘤重 $\bar{x} \pm SD$	抑制率 %
本发明合剂	25	75	po×10qd	10 9	18.4 19.4	1.51±0.90	40.08***
本发明合剂	12.5	37.5	po×10qd	10 10	18.7 20.0	1.72±0.38	31.75**
本发明合剂	6.25	18.75	po×10qd	10 10	18.5 20.8	1.92±0.27	23.81
阳性对照	30mg/kg						
环磷酰胺			ip×7qd	10 10	18.8 19.3	0.29±0.07	88.49***
阴性对照	相应溶剂		po×10qd	20 20	18.5 22.0	2.52±0.61	

表10. 本发明的合剂腹腔给药对Lewis肺癌实体瘤的疗效试验

样品 组别	剂量 ml/kg	剂量 ml/M <sup>2</sup>	给药 方案	动物数 始(只)终	动物体重 始(克)终	瘤重 $\bar{x} \pm SD$	抑制率 %
本发明合剂	10	30	ip×10qd	10 10	18.3 19.9	1.18±0.27	44.86***
本发明合剂	5	15	ip×10qd	10 10	18.3 20.4	1.41±0.43	34.11**
本发明合剂	2.5	7.5	ip×10qd	10 10	18.5 20.7	1.57±0.53	26.64
阳性对照	30mg/kg						
环磷酰胺			ip×7qd	10 10	18.3 19.4	0.25±0.07	88.32***
阴性对照	相应溶剂		ip×10qd	20 20	18.6 22.7	2.14±0.27	

经体内实验抗肿瘤疗效试验显示本发明的中药合剂对人体胃癌异种移植模型 MKN 高剂量 25ml/kg po×10 及 10ml/kg ip×10 均出现较高的抑瘤率，平均达 79.75%及 81.54% 超过国家规定 30% 的约 2.7 倍，中剂量 12.5ml/kg po×10 及 5ml/kg ip×10 组也具有中等度抑瘤率，平均为 53.89% 和 58.80%。其他动物移植瘤 C26 及 Lewis 肺癌及人体肝癌异种移植模型 QGY 两种给药途径的高剂量组亦显示出中等度疗效。其中腹腔途径优于口服途

径。主要药效学研究表明本发明的中药合剂具有较明显的祛邪作用。

## 2 扶正作用

1) 本发明的中药合剂对正常昆明种小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响：取雄性昆明种小鼠随机分组，每组 10 只小鼠。口服给药每天一次连续 10 天。末次给药后各组小鼠腹腔注射 0.5% 浓度的水解蛋白 1.5ml/只，24 小时后腹腔注射每毫升  $1\times10^6$  的鸡红血球悬液 0.2ml/只，隔 40 分钟后用生理盐水洗脱收集小鼠腹腔液，离心，取细胞沉淀液制成涂片，用甲醇固定，姬姆萨法染色，封片。用油镜计数 100 个巨噬细胞中吞噬鸡红血球的巨噬细胞数目及吞噬鸡红血球的总数。按下列公式计算吞噬百分比和吞噬指数，结果见表 11。

$$\text{吞噬百分比} = \frac{\text{100个巨噬细胞中吞噬鸡红血球的巨噬细胞数}}{\text{100个巨噬细胞}} \times 100\%$$

$$\text{吞噬指数} = \frac{\text{100个巨噬细胞中吞噬鸡红血球的总数}}{\text{100 个巨噬细胞}}$$

表11. 本发明的合剂对昆明种小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响

样品 组别	剂 量 mL/kg	给药 方案	动物数 只	吞噬百分数 $\bar{x}\pm SD\%$	吞噬指数
本发明合剂	12.5	po×10qd	10	38.4±6.48**	0.77±0.06***
对照	相应溶剂	po×10qd	10	26.7±7.32	0.53±0.08
本发明合剂	12.5	po×10qd	10	39.6±5.10**	0.58±0.05***
对照	相应溶剂	po×10qd	10	29.2±4.6	0.33±0.07

2) 本发明的中药合剂对荷 Lewis 肺癌小鼠 NK 活性的影响：取 C57BL/6 小鼠，于小鼠右足趾皮下接种 Lewis 肺癌细胞匀浆约  $1\times10^6$  个，次日起以本发明的合剂 12.5、6.25 和 3.125mL/kg po×7qd 方案治疗。给药结束后处死各组动物，无菌取脾脏，分离出脾细胞作成  $1\times10^7/mL$  浓度的效应细胞。另取培养的 Yac-1 细胞为靶细胞，浓度为  $1\times10^6/mL$ ，将 2 种细胞分别取 100μl 加入 96 孔板，再加入  $^{3}H$ -TdR  $1.75\times104Bq/孔$  后，培养 24 小

时，用细胞收集器收集细胞，在液闪仪中测各孔 cpm 值再测算各试验组与对照组的显著性差异（表 12 所示）。

表12. 本发明的合剂对荷瘤动物NK的影响

样品 组别	剂量 ml/kg	给药 方案	CPM值 $\bar{x} \pm SD$
本发明合剂	12.5	po×10qd	4213±728 **
本发明合剂	6.25	po×10qd	3746±835 **
本发明合剂	3.125	po×10qd	4306±663 **
对照		po×10qd	5996±908
本发明合剂	12.5	po×10qd	3628±551 **
本发明合剂	6.25	po×10qd	3150±908 **
本发明合剂	3.125	po×10qd	3726±1141 **
对照		po×10qd	4938±871

本发明中药制剂可明显促进小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能；并对荷 Lewis 肺癌小鼠具有一定的提高机体 NK 细胞的活力。

3 增效作用：取昆明种小鼠腋皮下接种 S<sub>180</sub> 肉瘤的匀浆，次日分组为：本发明的中药合剂 25.0、12.5、6.25ml/kg po×10 单独组，合并组：三个本发明的中药合剂组各加 15mg/kg 环磷酰胺 ip×7，肿瘤接种后 12 天，剖取各组肿瘤，得各组肿瘤均值及 SD 与对照组比较计算抑瘤率，结果为高剂量本发明的中药合剂合并低剂量环磷酰胺对 S<sub>180</sub> 具有一定的增效功能（表 13 所示）。

表13. 本发明的合剂合并环磷酰胺对S<sub>180</sub>的疗效

样品 组别	剂量 ml/kg	给药 方案	瘤重 (g) $\bar{x} \pm SD$	抑制率 %
本发明合剂	25.0	po×10	1.19±0.36	61.73***

□□□□□

本发明合剂	12.5	po×10	1.69±0.29	45.66***
本发明合剂	6.25	po×10	2.15±0.27	30.87***

---

本发明合剂	25.0	po×10	0.88±0.31	71.70***
CT X	15.0mg/kg	ip×7		

本发明合剂	12.5	po×10	1.55±0.40	50.16***
CT X	15.0mg/kg	ip×7		

本发明合剂	6.25	po×10	1.84±0.24	40.84***
CT X	15.0mg/kg	ip×7		

---

CT X	15.0mg/kg	ip×7	1.71±0.25	45.02***
------	-----------	------	-----------	----------

CT X	30.0mg/kg	ip×7	0.49±0.12	84.24***
------	-----------	------	-----------	----------

---

对照	相应溶剂	po×10	3.10±0.46	
----	------	-------	-----------	--

对照	相应溶剂	po×10	
----	------	-------	--

4. 减毒作用：取BALB/c×ICR的F1小鼠，实验用环磷酰胺100mg/kg ip×2再随机分组，设三个试验组各分别给本发明的中药合剂25.0、12.5、6.25ml/kg po×10qd，然后每隔3天测白细胞一次，得每组的均值及SD，以各组0天的白细胞数为100%，计算各时间点白细胞的百分率，结果示对环磷酰胺所致白细胞降低无明显的升白功能，但也未出现增加白细胞抑制的情况（表14所示）。

表14. 本发明的合剂对环磷酰胺所致白细胞低下减毒试验结果

---

样品 组别	剂量 ml/kg	给药 方案	以0天为100%白细胞的百分率					
			0天	3天	6天	9天	12天	15天
本发明合剂	25.0	po×10qd	100	39.4	45.6	57.2	68.1	98.9
本发明合剂	12.5	po×10qd	100	36.7	42.1	54.8	64.0	99.5
本发明合剂	6.25	po×10qd	100	35.9	44.2	51.4	62.1	103.3
相应溶剂		po×10qd	100	33.1	42.8	48.3	59.4	92.6

---

03.10.10

“

## 试验实施例 2 本发明的抗肿瘤中药合剂的体外抗肿瘤试验

### 一. 受试药物

1. 含量效价：每毫升含原药0.55克。
2. 配制方法：溶解于可含小牛血清的培养基中，随用随配。

### 二. 细胞株

- 1.人肺癌细胞株(Al)。
- 2.人宫颈癌细胞株(HeLa)。

来源：上海细胞所细胞库提供。

### 三. 试验主要步骤

1. 按每瓶13万单位，将肿瘤细胞接种到细胞培养瓶中，待用。
2. 将上述培养瓶分为不同的剂量组。
3. 分别加入规定剂量的受试药物和对照药物的培养液。
4. 在规定的时间内计算各组的细胞数。

### 四. 规定指标和时间

观察不同剂量的药物对肿瘤细胞的抑制率及药物浓度对抑制浓度( $IC_{50}$ )的情况。观察时间为四天。

### 五. 剂量设置

本发明中药合剂的设置剂量为0.55、2.75、5.5、13.75、27.5mg/ml五个剂量组。

### 六. 给药方法

药物加入培养液内，直接用于细胞培养。

### 七. 试验对照

对照药选用平消胶囊，经碾成粉末后灭菌，经溶解于培养基中经离心处理后，分为0.3、1.5、3、7.5、15mg/ml五个剂量组。给药方法同上。

### 八. 试验结果

培养的两种人肿瘤细胞HeLa、Al可被本发明合剂呈剂量依赖地抑制其生长繁殖，而不加本发明合剂的肿瘤细胞能无限繁殖，进入对数生长期，其体外半数抑制浓度见表15。阳性对照平消胶囊的体外半数抑制浓度也见表15。

表15. 本发明合剂与平消胶囊对体外肿瘤细胞生长的半数抑制浓度

( $IC_{50}$ ,  $\bar{x} \pm SD$  n=3)

细胞株	本发明的中药合剂 (mg/ml)	平消胶囊 (mg/ml)
HeLa	4.06±1.92	5.35±2.19
A1	2.12±0.41	5.51±2.47

本发明合剂对体外培养的人肿瘤细胞(HeLa、A1)生长均有抑制作用，体外半数抑制浓度( $IC_{50}$ )在 2-5mg/ml。

### 试验实施例 3 本发明的抗肿瘤中药合剂的急性毒性试验

#### 一. 受试药物

1. 制剂标示量：每毫升含0.55克生药。
2. 配制方法：以灭菌蒸馏水稀释至所需各档浓度。
3. 溶剂：灭菌蒸馏水。

#### 二. 动物：小白鼠

1. 昆明种小鼠，由上海医药工业研究院动物组提供。
2. 体重：20±1克；周龄：6—7周龄。
3. 动物数：每组20只，雌雄各半。

#### 三. 试验方法

1. 给药途径：采用ip途径。
2. 剂量组：5个剂量。计算单位ml/kg。
3. 每次体积：0.5ml/鼠。
4. 配制药液溶剂：灭菌蒸馏水。
5. 动物异常反应：即时各组动物腹部强烈收缩，身体拉伸扭歪、跳跃、呼吸急促，继而行动迟缓、松毛，活动减少，死亡出现在给药后1小时，给药后6小时内为死亡高峰。个别小鼠于给药后第3天死亡（见表16），死亡动物尸体解剖肉眼观察，仅见腹腔肠系膜充血，腹腔内有大量的药液残余，其它未见异常。试验观察三周，最后以Bliss方法计算 $LD_{50}$ 值。

#### 6. 结果

本发明的中药合剂ip×1  $LD_{50}$ 值见表16。结果表明本发明的合剂对昆明种小鼠腹腔单

次给药的LD<sub>50</sub>值小鼠性别间无显著性差异 (P>0.05) (见表17)。

表16. 本发明的中药合剂腹腔给药急性毒性动物死亡分布

性别	剂量 ml/kg	动物数 只	死亡分布(日期)								死亡率 %	LD <sub>50</sub> (95%可信限) ml/kg
			1	2	3	4	5	6	7.....21			
雄	25	10	9	1	0	0	0	0	0	100		
	20	10	5	3	0	0	0	0	0	80		
	16	10	2	1	0	1	0	0	0	40	16.7 (15.2—18.36)	
	12.8	10	0	1	0	0	0	0	0	10		
	10.24	10	0	0	0	0	0	0	0	0		
雌	25	10	10	0	0	0	0	0	0	100		
	20	10	5	2	0	0	0	0	0	70		
	16	10	3	1	0	0	0	0	0	40	17.08 (15.47—18.86)	
	12.8	10	0	1	0	0	0	0	0	10		
	10.24	10	0	0	0	0	0	0	0	0		

表17. 本发明的中药合剂腹腔给药急性毒性试验结果

动物 性别	LD <sub>50</sub> ml/kg	LD <sub>5</sub>	LD <sub>95</sub> (95%可信限)
雄	16.7 (15.2—18.36)	12.27 (10.34—14.56)	22.71 (19.12—26.97)
雌	17.08 (15.47—18.86)	12.19 (10.17—14.62)	23.91 (19.87—28.77)
雄&雌	16.89 (15.77—18.09)	12.23 (10.79—13.85)	23.32 (20.55—26.46)

## 6. 结论

本发明的中药合剂小鼠腹腔给药急性毒性 LD<sub>50</sub> 值为 16.89ml/kg，相当于原生药的 9.29g/kg。

## 应用实施例 1 本发明的中药合剂治疗原发生性肝癌、胃癌临床试验总结

### 对象与方法

#### 一、合格受试对象的选择

##### 1. 中医证候诊断标准：瘀毒结滞证

胃脘胀满，包块坚硬，割刺样疼痛，食欲不振，乏力，日渐消瘦，或呕吐、呕血，或便血，舌质暗或暗红或紫暗或青紫或瘀斑，苔白或黄，脉细或沉或涩。

##### 2. 西医诊断标准：

## 原发性肝癌

### 1) 病理诊断

- (1) 肝组织学检查证实为原发性肝癌
- (2) 肝外组织的组织学检查证实为肝细胞癌

### 2) 临床诊断

- (1) 如无其他肝癌证据, AFP 对流法阳性或放射免疫法 $\geq 400\text{ng/ml}$ , 持续四周以上, 并排除妊娠、活动性肝病、生殖腺胚胎源性肿瘤及转移性肝癌者。
- (2) 有或无临床表现, B 超、CT 等影像学检查有明确肝内实质性占位病变, 能排除肝血管瘤和转移性肝癌, 并具有下列条件之一者:

- ①  $\text{AFP} \geq 200\text{ng/ml}$  或  $\gamma\text{-GT}$  明显增高;
- ② 典型的原发性肝癌的影像学表现;
- ③ 无黄疸而  $\text{AKP}$  或  $\gamma\text{-GT}$  明显增高;
- ④ 远处有明显的转移灶, 或有血性腹水, 或在腹水中找到癌细胞;
- ⑤ 明确的乙型肝炎标志阳性的肝硬化。

### 3) 临床分期标准

I 期: 无明确肝癌症状、体征, CT、B 超发现单个结节, 直径小于 5cm 者

II 期: 症状较轻, 一般情况尚好, 超过 I 期标准而无 III 期证据者

III 期: 有明显恶病质、黄疸、腹水或肝外转移之一者

## 胃癌

- (1) 病史与症状: 早期可无症状, 或 40 岁以上, 尤其是男性, 出现原因不明的上腹部胀满不适, 疼痛, 进行性贫血及消瘦, 或溃疡病症状规律有改变等, 食欲不振, 呕吐, 呕血或便血。
- (2) 体征: 上腹部压痛, 或可扪及包块, 晚期可扪及浅表淋巴结肿大, 较硬, 腹水, 贫血征象。
- (3) 大便潜血反应: 连续 3 天持续性大便潜血试验阳性。
- (4) 胃液分析: 胃液量减少, 胃酸缺乏。
- (5) 上消化道造影: 蠕动障碍, 胃粘膜破坏, 胃排空时间改变(加快或延迟滞留), 胃轮廓失常, 边缘不规则的龛影及充盈缺损。

- (6) 胃纤维内窥镜检查：可见肿瘤、巨大不规则溃疡等。
- (7) 胃液脱落细胞学检查，找到典型的癌细胞。
- (8) 手术病理标本、浅表淋巴结活检、胃镜病理标本等，明确胃癌病理学诊断者。

#### 胃癌分期标准

I 期：无淋巴结转移的表浅型胃癌及肿瘤虽侵入肌层但不超过 1/2 分区者。

II 期：有第 1 站淋巴结转移的表浅型胃癌及肿瘤侵入肌层，病变范围超过 1 个分区，以及没有或仅有邻近部位的浅组淋巴结转移的 T<sub>3</sub> 肿瘤。

III 期：不论肿瘤大小，凡有远隔部位的浅组淋巴结转移，或附近之深组淋巴结转移，或者虽仅有邻近部位的浅组淋巴结转移，甚至无淋巴结转移，但肿瘤大小超过 1 个分区或已累及周围组织者。

IV 期：不论肿瘤大小，凡有远处转移或肝门、腹腔动脉旁、腹主动脉旁、结肠中动脉旁或肠系膜根部的淋巴结转移。

#### 3. 纳入标准

- (1) I 、 II 期病人需为不愿意接受其它治疗方法，自愿参加临床试验者
- (2) 凡已接受过抗癌治疗者（包括全身化疗、动脉插管化疗及栓塞治疗），局部放疗、手术者（手术根治术后复发者除外），冰冻或无水酒精注射等，需停止治疗超过 3 个月
- (3) 年龄 18 岁以上
- (4) 预计生存期在 2 个月以上，生存质量 Karnofsky 评分 ≥50 分

#### 4. 排除病例标准

- (1) 年龄小于 18 岁者
- (2) 妊娠或哺乳妇女
- (3) 具有食管狭窄、息肉、肿瘤；胃十二指肠溃疡；活动性胃炎、萎缩性胃炎胆汁反流性胃炎；肠梗阻；肝、胆、胰、结肠等消化道器质性病变者，不能经口服途径给药者
- (4) 胃有穿孔征象或出血者
- (5) 合并有心、肝、肾和造血系统、免疫系统等严重原发性疾病，精神病患者
- (6) 治疗不合作者
- (7) 研究者认为不适宜参加临床试验者

## 二、临床试验方法

### 1. 试验设计：

根据新药临床试验批件，进行本发明的中药合剂治疗原发性肝癌患者不少于 30 例和胃癌患者不少于 30 例无对照的临床观察，以确定其抗癌作用，不设对照组。

### 2. 用药方法和剂量：

本发明的中药合剂：口服，每日 2 次，每次 15 毫升（每毫升含生药量 0.75 克），早、晚各一次，少量温水冲服。

### 3. 疗程：2 个月。

### 4. 观察项目与方法

#### (1) 安全性检测：血、尿、大便常规；肝、肾功能、心电图等于受试前后各检测一次。

临床试验中应密切注意观察本发明的中药合剂可能出现的不良反应，如消化、呼吸、循环、神经、血液等系统的症状。

#### (2) 疗效性观察：

##### ① 癌灶：需进行治疗前后 B 超、CT 或/和 MRI 等影像学检查。

a 癌灶大小的测量以二个相垂直的最大直径的乘积为标准

b 多发性癌灶则以所有肿块二个相垂直的最大直径的乘积的和表示

c 弥漫结节的癌灶，应另外加以注明

d 对有无门静脉癌栓应加以记录

##### ② 临床症状观察：

###### a 原发性肝癌和胃癌的主要症状：

肝区疼痛、上腹包块、乏力、消瘦、黄疸、发热等。

###### b 瘀毒结滞证的主要症状：

右胁下癥块，不舒或疼痛，或发热，或口干口苦，或便干、便秘，或身目黄染，舌质暗红或紫暗或青紫，苔黄，脉弦或涩。

###### c 生存质量：Karnofsky 分级

###### d 其他检查项目：AFP、AKP、γ-GT、CD3、CD4、CD8 等。

#### 观察方法：

观察方法：每隔观察及记录症状、卡氏评分、舌脉象各一次。实验室检查项目中血

常规、出凝血时间应于就诊时、治疗后每周各测一次；尿常规、大便常规、甲胎蛋白、 $\gamma$ -GT、LDH、肝功能、肾功能应于就诊时、治疗后每二周各测一次；免疫学指标、心电图、心功能、胸片应于就诊时、治疗后每四周各测一次；癌灶影象学检查至少应于就诊时、治疗后八周各检测一次，必要时可随时进行检测。

### 三、疗效判定标准

#### 1. 癌灶的疗效评定标准：

- (1) 完全缓解(CR)：可见肿瘤消失并持续1个月以上
- (2) 部分缓解(PR)：肿瘤两个最大的相互垂直的直径乘积缩小50%以上，并持续1个月以上
- (3) 稳定(SD)：肿瘤两个最大的相互垂直的直径乘积缩小不足50%，增大不超过25%，并持续1个月以上
- (4) 进展(PD)：肿瘤两个最大的相互垂直的直径乘积增大超过25%

总缓解率=CR+PR

#### 2. 生存质量评定标准：

按 Karnofsky 评分标准，进行治疗前后比较。

#### Karnofsky 评分标准：

一切正常，无不适或病征	100
能进行正常活动，有轻微病征	90
勉强可进行正常活动，有一些症状或病征	80
生活自理，但不能维持正常活动或工作	70
生活偶需帮助，但能照顾大部分个人的需求	60
需要颇多的帮助和经常的医疗护理	50
失去活动能力，需要特别照顾和帮助	40
严重失去活动能力，要住医院，但暂未有死亡威胁	30
病重、需住院及积极支持治疗	20
垂危	10
死亡	0

### 四、临床试验资料的处理与总结

收集资料后，将病历输入计算机，用 EPI INF06 统计软件建立数据库，进行统计学处理和分析，写好试验总结，就本发明的中药合剂治疗原发性肝癌、胃癌患者的临床疗

000-100-100

效和安全性作出具有客观的评价。

### 结 果

共有合格受试者100例，均为单用本发明的中药合剂治疗组；其中西医诊断原发性肝癌41例、胃癌59例，中医辨证为瘀毒结滞证。

#### 一、一般情况

##### 1. 性别

表1 性别构成情况

	男	女	合计
原发性肝癌	33	8	41
胃癌	44	15	59

##### 2. 年龄

表2 年龄分段(岁)情况

	34-40	41-50	51-60	61-78	均数±标准差
原发性肝癌	6	10	12	13	53.9±10.2
胃癌	4	14	13	28	56.5±9.5

##### 3. 病程

表3 病程(月)分布情况

	例数*	1-3	4-6	7-12	13-50
原发性肝癌	36	26	3	4	3
胃癌	57	21	10	12	14

\* 原发性肝癌患者有5例数据缺失，胃癌患者有2例数据缺失。

##### 4. 既往治疗方式

表4 既往治疗方式的情况\*

	例数*	未治疗	手术	中药	TAI
原发性肝癌	40	27	6	2	5
胃癌	58	26	17	3	12

\* 原发性肝癌和胃癌患者分别有1例数据缺失。

##### 5. 病灶类型及病变位置

41例肝癌患者病灶为巨块型、结节型和弥漫型的分别有17例(41.5%)、17例(41.5%)和7例(17.1%)，肝癌位置在肝左叶者3例(7.3%)、右叶者29例(70.7%)、左右两叶均有者9例(22%)。

59例胃癌患者病变部位在上区、中区、下区和其他区者分别有4例(6.8%)、8例

003.10.10

(13.6%)、18例(30.5%)21例(35.6%)，存在多区者7例(11.9%)。

#### 6. 临床分期

表5 临床分期情况

	例数	I期	II期	III期	IV期
原发性肝癌	41	2	20	19	0
胃癌	59	1	1	19	37

#### 7. 治疗前卡氏评分情况

表6 治疗前卡氏评分情况

	例数	50-69分	70-79分	80-90分	$\bar{x} \pm s$
原发性肝癌	41	9	21	11	69.8 ± 13.9
胃癌	59	24	27	8	65.9 ± 8.9

#### 8. 治疗前体重情况

表7 治疗前体重(Kg)情况

	例数	36-50	51-60	61-70	71-76	$\bar{x} \pm s$
原发性肝癌	41	3	15	20	3	61.0 ± 7.9
胃癌	59	13	26	13	4	56.4 ± 8.8

## 9. 治疗前食量情况

表8 治疗前食量(两/天)情况

	例数	1-4	4-5.9	6-7.9	8-12	$\bar{x} \pm s$
原发性肝癌	41	9	12	13	7	5.7 ± 1.6
胃癌*	59	19	8	24	6	5.3 ± 1.9

\* 胃癌患者有1例数据缺失

## 10. 原发性肝癌治疗前甲胎蛋白检测情况

表9 原发性肝癌治疗前甲胎蛋白(ug/ml)检测情况

	例数	<30	30-399	≥400	$\bar{x} \pm s$
原发性肝癌	39	2	3	34	381.69 ± 126.13

## 11. 原发性肝癌治疗前γ-GT检测情况

表10 原发性肝癌治疗前γ-GT检测情况

	例数	$\bar{x} \pm s$ (n)
原发性肝癌	22	200.2 ± 103.7 (22)

## 二、治疗效果

### 1. 总疗效

表11 总疗效情况

病 种	例数*	完全缓解(%)	部分缓解(%)	稳定(%)	进展(%)
原发性肝癌	41	0(0.0%)	1(2.4%)	34(82.9%)	6(14.6%)
胃癌	59	0(0.0%)	6(10.2%)	49(83.0%)	4(6.8%)

原发性肝癌治疗后患者完全缓解率为0，部分缓解率为2.4%，稳定率为82.9%，进展率为14.6%。

胃癌治疗后患者完全缓解率为0，部分缓解率为10.2%，稳定率为83.0%，进展率为6.8%。

### 2. 治疗后随访其生存期、生存率情况

表12 治疗8周后病死情况

病 种	例数	存活	死亡(原因)				
			肝昏迷	肝破裂	上消化道出血	全身衰竭	其他

原发性肝癌	41	39	0	0	0	1	1
胃癌	59	45	0	0	1	12	1

表13 治疗后1年半随访的病死情况

病 种	例数	存活	死亡(原因)					
			肝昏迷	肝破裂	上消化道出血	全身衰竭	肝肾综合征	其他
原发性肝癌	41	8	5	4	8	10	2	4
胃癌	59	25	0	0	3	28	0	3

表14 治疗后随访1年半的生存期(月)、生存率(之一)

病 种	例数	完全数据例数	截尾值例数	截尾值百分比(%)
原发性肝癌	41	33	8	19.5%
胃癌	59	34	25	42.4%

表15 治疗后随访1年半的生存期(月)、生存率(之二)

病 种	例数	平均生存时间(月)		1年生存率	标准误
		$\bar{x} \pm se$	$\bar{x} \pm se$		
原发性肝癌	41	7.7 ± 0.9	5.0 ± 1.3	16.5	6.0
胃癌	59	10.7 ± 0.8	11.0 ± 1.5	33.0	7.7

### 3. 治疗前后癌灶大小比较

表16 治疗前后癌灶大小疗效<sup>\$</sup>比较

病 种	治疗前		差值(后-前)
	$\bar{x} \pm s$ (n)	$\bar{x} \pm s$ (n)	
原发性肝癌	39.4 ± 42.9 (37)	46.5 ± 53.1 (36)	6.4 ± 29.6 (36)*
胃癌	19.2 ± 21.1 (59)	15.8 ± 14.4 (59)	-3.4 ± 12.0 (59)*

\$ 癌灶大小：相互垂直的两径乘积或多个癌灶乘积之和 (cm × cm)。

\* 原发性肝癌患者病灶大小治疗前后比较，t=1.30，P=0.203

# 胃癌患者癌灶大小治疗前后比较，t=2.17，P=0.034

原发性肝癌患者治疗前后癌灶大小比较，差异无显著性意义。

胃癌患者治疗前后癌灶大小比较，差异有显著性意义。

#### 4. 治疗后卡氏记分变化情况

表17 治疗后卡氏记分变化情况

病 种	治疗前		治疗后	差值 (后-前)
	$\bar{x} \pm s$ (n)	$\bar{x} \pm s$ (n)		
原发性肝癌	69.8 ± 13.9 (41)		78.1 ± 8.7 (31)	7.7 ± 16.1 (31)*
胃癌	65.9 ± 8.9 (59)		77.1 ± 9.9 (56)	11.6 ± 8.0 (56)†

\* 原发性肝癌患者卡氏记分治疗前后比较,  $t=2.68$ ,  $P=0.012$

† 胃癌患者卡氏记分治疗前后比较,  $t=10.80$ ,  $P=0.000$

原发性肝癌患者治疗前后卡氏记分比较, 差异有显著性意义。

胃癌患者治疗前后卡氏记分比较, 差异有显著性意义。

#### 5. 治疗后体重变化情况

表18 治疗后体重 (Kg) 变化情况

病 种	治疗前		治疗后	差值 (后-前)
	$\bar{x} \pm s$ (n)	$\bar{x} \pm s$ (n)		
原发性肝癌	61.0 ± 7.9 (41)		63.1 ± 7.3 (31)	0.9 ± 1.4 (31)*
胃癌	56.4 ± 8.8 (59)		56.9 ± 8.3 (55)	1.0 ± 3.6 (52)†

\* 原发性肝癌患者体重治疗前后比较,  $t=3.50$ ,  $P=0.001$

† 胃癌患者体重治疗前后比较,  $t=2.10$ ,  $P=0.040$

原发性肝癌患者治疗前后体重比较, 差异有显著性意义。

胃癌患者治疗前后体重比较, 差异有显著性意义。

#### 6. 治疗后食量变化情况

表19 治疗后食量 (两/天) 变化情况

病 种	治疗前		治疗后	差值 (后-前)
	$\bar{x} \pm s$ (n)	$\bar{x} \pm s$ (n)		
原发性肝癌	5.7 ± 1.6 (41)		6.7 ± 1.5 (31)	1.2 ± 1.4 (31)*
胃癌	5.3 ± 1.9 (59)		6.7 ± 2.7 (58)	1.5 ± 1.7 (56)†

\* 原发性肝癌患者食量治疗前后比较,  $t=4.77$ ,  $P=0.000$

† 胃癌患者食量治疗前后比较,  $t=6.47$ ,  $P=0.000$

原发性肝癌患者食量治疗前后比较, 差异有显著性意义。

胃癌患者食量治疗前后比较, 差异有显著性意义。

## 7. 治疗后症状、体征改善程度

表20 治疗后乏力改善情况\*

病种	例数*	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
原发性肝癌	30	1	14	7	8	0
胃癌	58	2	20	19	10	7

\* 原发性肝癌和胃癌患者分别有11例和1例数据缺失

改善1级表示：治疗后较治疗前降低1级，如活动后劳累不易恢复治疗后改善为活动后易恢复

改善2级表示：治疗后乏力较治疗前降低2级，如休息时感乏力治疗后改善为活动后劳累易恢复

改善3级表示：治疗后乏力较治疗前降低3级，如卧床治疗后改善为活动后劳累易恢复

原发性肝癌患者治疗后乏力改善率为50.0%。

胃癌患者治疗后乏力改善率为62.1%。

## 8. 治疗后临床症状、体征改善情况

表21 治疗后胃脘胀满（胃癌）改善程度\*

病种	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
胃癌	55	3	14	18	16	4

\* 胃癌患者4例数据缺失

胃癌患者治疗后胃脘胀满改善率为69.1%。

表22 治疗后食欲不振（胃癌）改善程度\*

病种	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
胃癌	55	3	21	16	12	3

\* 胃癌患者4例数据缺失

胃癌患者治疗后食欲不振改善率为56.4%。

表23 治疗后口干口渴改善程度\*

病 种	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
原发性肝癌	31	0	20	8	2	1
胃癌	58	1	44	9	4	0

\* 原发性肝癌和胃癌患者分别有10例和1例数据缺失

改善1级表示：治疗后口干口渴较治疗前降低1级，如口干咽燥不欲饮治疗后改善为口干

改善2级表示：治疗后口干口渴较治疗前降低2级，如口干咽燥欲饮治疗后改善为口干

改善3级表示：治疗后口干口渴较治疗前降低3级，如口干咽燥痛治疗后改善为口干

原发性肝癌患者治疗后口干口渴改善率为35.5%。

胃癌患者治疗后口干口渴改善率为22.4%。

表24 治疗后口苦改善程度

病 种	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
原发性肝癌	31	0	20	10	1	0
胃癌	57	0	45	9	3	0

\* 原发性肝癌和胃癌患者分别有10例和2例数据缺失

原发性肝癌患者治疗后口苦改善率为35. 5%。

胃癌患者治疗后口苦改善率为21. 1%。

表25 治疗后自汗（醒时出汗）改善程度\*

病 种	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
原发性肝癌	31	0	24	5	1	1
胃癌	57	2	42	8	5	0

\* 原发性肝癌和胃癌患者分别有10例和2例数据缺失

改善1级表示：治疗后自汗（醒时出汗）较治疗前降低1级，如活动后即出汗治疗后改善为活动后偶出汗

改善2级表示：治疗后自汗（醒时出汗）较治疗前降低2级，如休息时也出汗治疗后改善为活动后偶出汗

改善3级表示：治疗后自汗（醒时出汗）较治疗前降低3级，如汗出大量治疗后改善为活动后偶出汗

原发性肝癌患者治疗后自汗改善率为22. 6%。

胃癌患者治疗后自汗改善率为22. 8%。

表26 治疗后盗汗（入睡出汗）改善程度\*

病 种	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
原发性肝癌	31	0	24	7	0	0
胃癌	57	3	44	5	4	1

\* 原发性肝癌和胃癌患者分别有10例和2例数据缺失

改善1级表示：治疗后盗汗（入睡出汗）较治疗前降低1级，如经常有治疗后改善为偶有

改善2级表示：治疗后盗汗（入睡出汗）较治疗前降低2级，如每晚有治疗后改善为偶有

改善3级表示：治疗后盗汗（入睡出汗）较治疗前降低3级，如可浸渍衣服治疗后改善为偶有

原发性肝癌患者治疗后盗汗改善率为22. 6%。

胃癌患者治疗后盗汗改善率为15. 8%。

表27 治疗后心烦易怒改善程度\*

病 种	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
原发性肝癌	31	0	26	5	0	0
胃癌	57	2	37	15	3	0

\* 原发性肝癌和胃癌患者分别有10例和2例数据缺失

改善1级表示：治疗后心烦易怒较治疗前降低1级，如心烦不能自主治疗后改善为心烦能自主

改善2级表示：治疗后心烦易怒较治疗前降低2级，如五心烦热、易怒治疗后改善为心烦能自主

原发性肝癌患者治疗后心烦易怒改善率为16.1%。

胃癌患者治疗后心烦易怒改善率为31.6%。

表28 治疗后眩晕改善程度\*

病 种	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
原发性肝癌	31	1	26	4	0	0
胃癌	57	3	36	14	4	0

\* 原发性肝癌和胃癌患者分别有10例和2例数据缺失

改善1级表示：治疗后眩晕较治疗前降低1级，如经常有治疗后改善为偶有

改善2级表示：治疗后眩晕较治疗前降低2级，如持续存在治疗后改善为偶有

原发性肝癌患者治疗后眩晕改善率为12.9%。

胃癌患者治疗后眩晕改善率为31.6%。

表29 治疗后黄疸改善程度\*

病 种	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
原发性肝癌	31	2	28	1	0	0
胃癌	57	0	57	0	0	0

\* 原发性肝癌和胃癌患者分别有10例和2例数据缺失

改善1级表示：治疗后黄疸较治疗前降低1级，如巩膜、皮肤轻度黄染治疗后改善为巩膜轻度黄染

原发性肝癌患者治疗后黄疸改善率为3.2%。

胃癌患者治疗后黄疸改善率为0%。

表30 治疗后癌性疼痛改善程度\*

病 种	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
原发性肝癌	31	1	14	8	7	1
胃癌	57	1	35	12	8	1

\* 原发性肝癌和胃癌患者分别有10例和2例数据缺失

改善1级表示：治疗后疼痛（癌性）较治疗前降低1级，如中度（尚能忍受，无不安）治疗后改善为轻度（有不适感，无不安）

改善2级表示：治疗后疼痛（癌性）较治疗前降低2级，如严重（体位自如要求服药）治疗后改善为轻度（有不适感，无不安）

改善3级表示：治疗后疼痛（癌性）较治疗前降低2级，如难控制（烦躁不安，被动体位，需要止痛药才缓解）治疗后改善为轻度（有不适感，无不安）

原发性肝癌患者治疗后癌性疼痛改善率为51.6%。

胃癌患者治疗后癌性疼痛改善率为36.8%。

表31 治疗后腹胀改善程度\*

病 种	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
原发性肝癌	31	1	16	10	3	1
胃癌	57	0	26	19	10	2

\* 原发性肝癌和胃癌患者分别有10例和2例数据缺失

改善1级表示：治疗后腹胀较治疗前降低1级，如腹胀，肛门排气后不缓解，无腹水治疗后改善为腹胀，肛门排气后有缓解，无腹水

改善2级表示：治疗后腹胀较治疗前降低2级，如腹胀明显，伴有少量至中等量腹水治疗后改善为腹胀，肛门排气后有缓解，无腹水

改善3级表示：治疗后腹胀较治疗前降低3级，如腹胀明显，伴有大量腹水治疗后改善为腹胀，肛门排气后有缓解，无腹水

原发性肝癌患者治疗后腹胀改善率为45. 2%。

胃癌患者治疗后腹胀改善率为54. 4%。

表32治疗后腹泻改善程度\*

病 种	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
原发性肝癌	31	0	26	2	3	0
胃癌	57	2	54	1	0	0

\* 原发性肝癌和胃癌患者分别有10例和2例数据缺失

改善1级表示：治疗后腹泻较治疗前降低1级，如能忍受(>2天)治疗后改善为短暂(<2天)

改善2级表示：治疗后腹泻较治疗前降低2级，如不能忍受，需治疗治疗后改善为短暂(<2天)

原发性肝癌患者治疗后腹泻改善率为16. 1%。

胃癌患者治疗后腹泻改善率为1. 8%。

## 9. 治疗后主要症状、体征消失情况

表33 治疗后主要症状消失情况

症状	病 种	总例数*	原有例数	消失例数	消失率%
乏力	原发性肝癌	31	26	10	61. 5%
	胃癌	58	50	18	36. 0%
口干口渴	原发性肝癌	31	20	7	35. 0%
	胃癌	58	17	11	64. 7%
口苦	原发性肝癌	31	15	9	60. 0%
	胃癌	58	13	9	69. 2%
自汗	原发性肝癌	30	12	6	50. 0%
	胃癌	58	17	10	58. 8%
盗汗	原发性肝癌	31	13	7	53. 8%
	胃癌	58	12	10	83. 3%
心烦易怒	原发性肝癌	31	10	5	50. 0%
	胃癌	58	20	15	75. 0%
眩晕	原发性肝癌	31	7	3	42. 9%

	胃癌	58	24	14	58.3%
黄疸	原发性肝癌	31	10	1	10.0%
	胃癌	58	2	0	0%
癌性疼痛	原发性肝癌	31	23	13	56.5%
	胃癌	58	30	14	46.7%
腹胀	原发性肝癌	31	27	10	37.0%
	胃癌	57	41	16	39.0%
腹泻	原发性肝癌	31	5	5	100%
	胃癌	58	3	1	33.3%

\* 原发性肝癌和胃癌患者分别有10或11例和1或2例数据缺失

#### 10. 治疗后白细胞数变化情况

表52 治疗后白细胞数变化情况\*

病 种	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
原发性肝癌	29	3	25	1	0	0
胃癌	55	2	50	1	0	2

\* 白细胞数分级根据“WHO抗癌药物的急性及亚急性毒副反应分度标准”

加重：治疗后较治疗前白细胞数分级增加1级以上

增加1级：治疗后较治疗前白细胞数分级减少1级

增加2级：治疗后较治疗前白细胞数分级减少2级

增加3级：治疗后较治疗前白细胞数分级减少3级

原发性肝癌患者治疗后白细胞数改善率为3.5%，加重率为10.3%。

胃癌患者治疗后白细胞数改善率为5.5%，加重率为3.6%。

#### 11. 治疗后粒细胞数变化情况

表35 治疗后粒细胞数变化情况\*

病 种	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
原发性肝癌	17	0	15	2	0	0
胃癌	53	1	52	0	0	0

\* 粒细胞数分级根据“WHO抗癌药物的急性及亚急性毒副反应分度标准”

加重：治疗后较治疗前粒细胞数分级增加1级以上

增加1级：治疗后较治疗前粒细胞数分级减少1级

增加2级：治疗后较治疗前粒细胞数分级减少2级

增加3级：治疗后较治疗前粒细胞数分级减少3级

原发性肝癌患者治疗后粒细胞数改善率为11.8%，加重率为0%。

胃癌患者治疗后粒细胞数改善率为0%，加重率为1.9%。

#### 12. 治疗后血红蛋白量变化情况

表36 治疗后血红蛋白量变化情况\*

病 种	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
原发性肝癌	31	5	24	2	0	0
胃癌	55	9	36	8	1	1

\* 血红蛋白量分级根据“WHO抗癌药物的急性及亚急性毒副反应分度标准”

加重：治疗后较治疗前血红蛋白量分级增加1级以上

增加1级：治疗后较治疗前血红蛋白量分级减少1级

增加2级：治疗后较治疗前血红蛋白量分级减少2级

增加3级：治疗后较治疗前血红蛋白量分级减少3级

原发性肝癌患者治疗后血红蛋白量改善率为6.5%，加重率为16.1%。

胃癌患者治疗后血红蛋白量改善率为18.2%，加重率为16.4%。

#### 13. 治疗后血小板数变化情况

表37 治疗后血小板数变化情况\*

病 种	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
原发性肝癌	29	1	25	3	0	0
胃癌	55	1	51	1	1	1

\* 血小板数分级根据“WHO抗癌药物的急性及亚急性毒副反应分度标准”

加重：治疗后较治疗前血小板数分级增加1级以上

增加1级：治疗后较治疗前血小板数分级减少1级

增加2级：治疗后较治疗前血小板数分级减少2级

增加3级：治疗后较治疗前血小板数分级减少3级

原发性肝癌患者治疗后血小板数改善率为10.3%，加重率为3.5%。

胃癌患者治疗后血小板数改善率为5.5%，加重率为1.8%。

#### 14. 免疫指标CD3治疗前后比较

表38 免疫指标CD3治疗前后比较

病 种	治疗前		差值（后-前）
	$\bar{x} \pm s$ (n)	$\bar{x} \pm s$ (n)	
原发性肝癌	53.5 ± 9.7 (35)	55.9 ± 9.8 (25)	1.8 ± 2.1 (25)*

胃癌

60.2±12.7(29) 61.6±14.0(29) 1.3±9.2(29)\*

\* 原发性肝癌患者治疗前后比较,  $t=4.18$ ,  $P=0.000$ ;# 胃癌患者治疗前后比较,  $t=0.76$ ,  $P=0.452$ ;

原发性肝癌患者治疗前后CD3比较, 差异有显著性意义。

胃癌患者治疗前后CD3比较, 差异无显著性意义。

## 15. 免疫指标CD4治疗前后比较

表39 免疫指标CD4治疗前后比较

病 种	治疗前		差值 (后-前)
	$\bar{x} \pm s$ (n)	$\bar{x} \pm s$ (n)	
原发性肝癌	34.7±5.0(35)	35.1±3.9(25)	1.4±1.4(25)*
胃癌	40.5±9.5(29)	37.9±8.4(29)	-2.6±5.4(29)†

\* 原发性肝癌患者治疗前后比较,  $t=5.23$ ,  $P=0.000$ ;# 胃癌患者治疗前后比较,  $t=2.65$ ,  $P=0.013$ ;

原发性肝癌患者治疗前后CD4比较, 差异有显著性意义。

胃癌患者治疗前后CD4比较, 差异有显著性意义。

## 16. 免疫指标CD8治疗前后比较

表40 免疫指标CD8治疗前后比较

	治疗前		差值 (后-前)
	$\bar{x} \pm s$ (n)	$\bar{x} \pm s$ (n)	
原发性肝癌	30.2±5.8(35)	29.2±4.5(25)	-1.1±3.9(25)*
胃癌	31.2±8.1(29)	28.9±8.3(29)	-2.3±4.4(29)†

\* 原发性肝癌患者治疗前后比较,  $t=1.47$ ,  $P=0.154$ ;# 胃癌患者治疗前后比较,  $t=2.75$ ,  $P=0.010$ ;

原发性肝癌患者治疗前后CD8比较, 差异无显著性意义。

胃癌患者治疗前后CD8比较, 差异有显著性意义。

## 17. 免疫指标CD4/CD8治疗前后比较

表41 治疗前后CD4/CD8比值变化比较

	治疗前		差值 (后-前)
	$\bar{x} \pm s$ (n)	$\bar{x} \pm s$ (n)	
原发性肝癌	1.23±0.55(34)	1.25±0.35(25)	0.11±0.26(33)*

胃癌  $1.35 \pm 0.44$ (29)  $1.46 \pm 0.47$ (29)  $0.00 \pm 0.31$ (29) #

\* 原发性肝癌患者治疗前后比较,  $t=2.20$ ,  $P=0.037$ ;

# 胃癌患者治疗前后比较,  $t=1.51$ ,  $P=0.145$ ;

原发性肝癌患者治疗前后CD4/CD8比较, 差异有显著性意义。

胃癌患者治疗前后CD4/CD8比较, 差异无显著性意义。

#### 18. 原发性肝癌 $\gamma$ -GT治疗前后比较

表42 原发性肝癌治  $\gamma$ -GT治疗前后比较

病 种	治疗前	治疗后	前后差值(后-前)
	$\bar{x} \pm s$ (n)	$\bar{x} \pm s$ (n)	$\bar{x} \pm s$ (n)
原发性肝癌	$200.2 \pm 103.7$ (22)	$207.6 \pm 101.8$ (58)	$-7.4 \pm 24.2$ (22)

$t=1.437$ ,  $P=0.165$ ;

### 三、治疗后影像学检查结果:

#### 1. B超检查:

原发性肝癌患者有36例进行了B超检查, 均为异常; 治疗后复查仍异常。胃癌患者有37例进行了B超检查, 17例正常, 20例异常, 治疗后复查情况并无变化。

#### 2. CT及MRI检查

原发性肝癌患者有14例进行了CT或MRI检查, 4例正常, 10例异常; 治疗后复查仍如此。胃癌患者有8例进行了CT或MRI检查, 均异常, 治疗后复查有1例正常, 7例异常。

### 四、安全性检测

治疗前安全性指标检测结果正常, 治疗后出现异常的安全检测结果综合如下表:

可疑不良反应	出现例数/总例数	发生率
血红蛋白量下降	7/96	7.3%
红细胞数减少	3/93	3.2%
白细胞数减少	2/95	2.1%
粒细胞数减少	1/83	1.2%
血小板数减少	1/95	1.1%
胆红素升高	0/91	0.0%
碱性磷酸酶升高	2/94	2.1%

谷丙转氨酶升高	3/93	3. 2%
血尿素氮升高	1/94	1. 1%
血肌酐升高	0/94	0. 0%
尿蛋白异常	2/79	2. 5%
尿红细胞异常	5/79	6. 3%
大便潜血	3/80	3. 8%

## 六、不良事件观察

试验过程观察到多个病倒出现可疑不良反应，包括有发热、脱发、胸闷气急、非癌性疼痛、恶心欲呕、便秘、大便潜血。具体情况如下表。

可疑不良反应	出现例数(n=100)	发生率
发热	7	7. 0%
脱发	1	1. 0%
口腔溃疡	0	0. 0%
皮肤反应	0	0. 0%
胸闷气急	2	2. 0%
非癌性疼痛	3	3. 0%
过敏	0	0. 0%
恶心呕吐	11	11. 0%
便秘	22	22. 0%
出血	3	3. 0%

治疗过程中有部分病人出现发热、脱发、胸闷气急、非癌性疼痛、恶心呕吐、便秘、出血等可疑不良反应，各症状的发生率详见上表。至少出现一项可疑不良反应的病例，共有36例，总的可疑不良反应发生率为36. 0% (36/100)。

## 结论

本研究共有合格受试者100例，其中原发性肝癌患者41例，胃癌患者59例。中医辩证为瘀毒结滞证。

原发性肝癌患者完全缓解率为0，部分缓解率为2. 4%，稳定率为82. 9%，进展率为14. 6%。胃癌患者完全缓解率为0，部分缓解率为10. 2%，稳定率为83. 0%，进展率为6. 8%。

治疗后随访1年半结果表明，原发性肝癌和胃癌患者的1年生存率分别为16. 5%和

31.7%，原发性肝癌和胃癌患者的中位生存期分别为5个月和11个月，平均生存时间分别为7.7个月和10.7个月。

本研究纳入的胃癌患者主要为晚期患者，其中临床分期Ⅲ期者为19例（占32.2%）、Ⅳ期者有37例（占62.7%），上述治疗胃癌临床疗效结果表明，本发明的中药合剂治疗后部分缓解率为10.2%，稳定率为83.0%。1年生存率为31.7%，中位生存期为11个月。揭示本发明的中药合剂治疗胃癌属于瘀毒结滞证患者有较好的临床疗效。

实体瘤癌灶大小评价结果表明：

原发性肝癌患者癌灶大小比较，差异无显著性意义。

胃癌患者治疗前后癌灶大小比较，差异有显著性意义。治疗后癌灶较治疗前明显缩小。提示本发明的中药合剂治疗胃癌属于瘀毒结滞证患者能明显缩小癌灶。

主要症状疗效结果表明：

本发明的中药合剂治疗后，原发性肝癌和胃癌患者的卡氏评分、体重、食量均较治疗前明显增加，差异有显著性意义。

本发明的中药合剂治疗后，原发性肝癌和胃癌患者乏力、口干口渴、眩晕、胃脘胀满、食欲不振、口苦、自汗、盗汗、心烦易怒、胸闷气急、眩晕、癌性疼痛、腹胀等症状较治疗前均有所改善。

上述结果提示本发明的中药合剂治疗原发性肝癌和胃癌属于瘀毒结滞证患者能明显提高患者的生存质量，改善患者的临床症状。

实验室指标疗效结果表明：

在免疫指标方面，治疗前后比较结果表明，原发性肝癌患者CD3、CD4、CD4/CD8比值的变化均有显著性意义；胃癌患者治疗后CD4、CD8均较治疗前降低，而CD4/CD8比值则无明显变化。提示本发明的中药合剂治疗原发性肝癌有一定的提高患者细胞免疫功能作用；但未见提高胃癌患者的细胞免疫功能作用。

治疗后原发性肝癌和胃癌患者白细胞、粒细胞、血小板数较治疗前均无明显增加。

综上所述，本研究100例无对照试验研究结果表明，本发明的中药合剂治疗原发性肝癌患者的疗效不明显，部分缓解率为2.4%，但治疗后患者的卡氏评分、体重、食量均有明显提高，且乏力、口干口渴、癌性疼痛、眩晕、腹胀等临床症状以及细胞免疫功能也有所改善。本发明的中药合剂治疗胃癌患者有较好的临床疗效，部分缓解率为10.2%，治疗后患者的卡氏评分、体重、食量均有明显提高，且乏力、胃脘胀满、食欲不振、口干口渴、癌性疼痛、眩晕、腹胀等临床症状均有所改善。

治疗过程中有少数病人出现肝肾功能及血液系统轻度损害，部分病例出现发热、脱发、胸闷气急、非癌性疼痛、恶心呕吐、便秘、出血等可疑不良反应，但均未停用试验药。

## 应用实施例 2 本发明中药合剂辅助治疗原发性肝癌临床试验总结

### 对象与方法

#### 一、受试病例选择

1. 中医证候诊断标准：同实施例 1
2. 西医诊断标准：同应用实施例 1 中原发性肝癌标准

#### 3. 纳入标准

- (1) III期病人无介入、化疗禁忌症者
- (2) 余同应用实施例 1

#### 4. 排除病例标准

参见应用实施例 1，除外其中(4)的情况，余相同。

#### 二、临床试验方法

##### 1. 试验设计：

采用随机对照试验方法。

病例分组采用简单随机的方法。具体的随机化分配方法由研究人员通过操作 Casio(fx-3600p)计算器的随机键(INV, RAN)得出随机数字，并制成随机分配卡片，加信封密封，信封序号与卡片序号相同，送各参加验证单位。合格病例进入试验时，按其进入的先后次序，拆开号码相同的信封，按信封内卡片规定的分组进行治疗。

##### 5. 用药方法和剂量

治疗组：

第 1 次肝动脉介入化疗加栓塞前 1 周时，开始口服本发明的中药合剂（每日 2 次，每次 15 毫升[每毫升含生药量 0.75 克]，早、晚各一次，少量温水冲服），间隔 4 周后进行第 2 次介入化疗加栓塞，共进行 2 次。本发明的中药合剂需连续服药 2 个月。

对照组：

第 1 次肝动脉介入化疗加栓塞间隔 4 周后，进行第 2 次介入化疗加栓塞，共进行 2 次。

##### 6. 化疗方案：

DDP 60mg/M<sup>2</sup>

ADM 40mg/M<sup>2</sup>

5-Fu 600mg/M<sup>2</sup>

7. 栓塞方法：碘油加明胶海绵

碘油和明胶海绵的用量，应在临床观察表中详细记录。

8. 疗程：2个月（为便于将来数据统计分析，Ⅱ期、Ⅲ期病人疗程均为2个月）

9. 观察项目与方法

同应用实施例1。

### 三、疗效判定标准

1. 同应用实施例1。

2. 生存期、生存率评价：

治疗后生存期，是指从治疗日开始，至死亡或末次随访日期为止。

治疗后需至少随访1年。

### 四、临床试验资料的处理与总结

收集资料、核对后输入计算机，用EPI Info统计软件建立数据库，并进行统计学处理和分析，进行临床试验总结，就本发明的中药合剂对瘀毒结滞证原发性肝癌患者介入化疗栓塞的辅助治疗作用和安全性作出客观的评价。

统计方法：分类资料用 $\chi^2$ 检验，等级资料用两样本比较Wilcoxon秩和检验（校正），两样本均数比较用t检验。Logistic回归分析也被用于分类资料的分析。生存期、生存率分析采用寿命表分析及Kaplan-Meier分析方法。

## 结 果

### 一、一般资料

共有合格受试者183例，治疗组124例，对照组59例；西医诊断均为原发性肝癌，中医辨证为瘀毒结滞证。性别、年龄、病程等情况见可比性分析。

### 二、两组可比性检查

#### 1. 两组性别构成比较

表1 两组性别比较

组 别	例数	男	女
治疗组	124	110	14
对照组	59	51	8
$\chi^2=0.195$			P=0.659

两组两组性别比较，差异无显著性意义。

## 2. 两组年龄分段比较

表2 两组年龄分段(岁)比较

组 别	例数	21-40	41-50	51-60	61-75	$\bar{x} \pm s$
治疗组	124	19	40	42	23	51.2±10.0
对照组	59	13	19	17	10	50.1±10.6

$$\chi^2=1.400 \quad t=0.650$$

$$P=0.705 \quad P=0.516$$

两组年龄比较，差异无显著性意义。

## 3. 两组病程比较

表3 两组病程比较(月)

组 别	例数*	1-3	4-6	7-12	13-64
治疗组	118	87	13	6	12
对照组	58	40	10	4	4

$$\chi^2=1.958 \quad P=0.581$$

\* 治疗组有6例未记录，对照组有1例未记录。

两组病程比较，差异无显著性意义。

## 4. 两组既往治疗方式比较

表4 两组既往治疗方式比较

组 别	例数*	未治疗	手术	中药	TAI
治疗组	113	85	15	0	13
对照组	58	44	8	3	3

$$\text{精确概率法} \quad P=0.07$$

\* 治疗组有11例未记录，对照组有1例未记录。

两组既往治疗方式比较，差异无显著性意义。

## 5. 两组肝癌病灶类型比较

表5 两组肝癌病灶类型比较

组 别	例数	巨块型	结节型	弥漫型
治疗组	124	76	38	10
对照组	59	35	20	4

精确概率法      P=0.879

两组病理诊断比较，差异无显著性意义。

#### 6. 两组临床分期比较

表6 两组临床分期比较

组 别	例数	I 期	II 期	III 期
治疗组	124	6	92	26
对照组	59	1	51	7

精确概率法      P=0.210

两组临床分期比较，差异无显著性意义。

#### 7. 两组治疗前癌灶情况的比较

表7 两组治疗前癌灶大小\*的比较

组 别	例数*	$\bar{x} \pm s$
治疗组	112	71.46 ± 63.23
对照组	55	78.03 ± 57.04

秩和检验    u=1.054    P=0.292

\*治疗组和对照组各有12例和4例为弥漫型，未计算大小。癌灶大小以相互垂直的两径乘积或多个癌灶乘积之和（cm×cm）计。

两组治疗前癌灶相互垂直的两径乘积或多个癌灶乘积之和（cm×cm）比较，差异无显著性意义。

表8 两组治疗前门脉癌栓情况比较

组 别	例数	无	有
治疗组	124	104	20
对照组	59	46	13

$\chi^2=0.943$       P=0.331

两组治疗前门脉癌灶情况比较，差异无显著性意义。

#### 8. 两组卡氏评分、体重和食量的比较

表9 两组治疗前卡氏评分比较

组 别	例数	60-69分	70-79分	80-89分	90-100分	$\bar{x} \pm s$
治疗组	124	8	56	55	5	74.7 ± 7.0

08.10.10

对照组	59	2	22	20	15	$78.4 \pm 8.4$
精确概率法						$t=3.095$
$P=0.000$						$P=0.002$

两组治疗前卡氏评分比较，差异有显著性意义。治疗组治疗前卡氏评分低于对照组。

表10 两组治疗前体重 (Kg) 比较

组 别	例数	40~50	51~60	61~70	71~87	$\bar{x} \pm s$
治疗组	123*	6	27	52	38	$66.0 \pm 9.1$
对照组	59	1	27	26	5	$62.6 \pm 6.8$
精确概率法						$t'=2.816$
$P=0.000$						$P=0.006$

\*治疗组有1例数据缺失

两组治疗前体重 (Kg) 比较，差异有显著性意义。治疗组治疗前体重高于对照组。

表11 两组治疗前食量 (两/天) 比较

组 别	例数	2~4	4~5.9	6~7.9	8~10	$\bar{x} \pm s$
治疗组	124	14	44	41	25	$6.0 \pm 1.6$
对照组	59	9	7	31	12	$6.1 \pm 1.6$
$X^2=12.358$						$t=0.464$
$P=0.006$						$P=0.643$

两组治疗前食量 (两/天) 比较，差异无显著性意义。

## 9. 两组治疗前主要症状、体征程度比较

表12 两组治疗前乏力比较\*

组 别	例数	0级	I 级	II 级	III 级	IV 级
治疗组	124	34	47	27	16	0
对照组	59	21	30	6	2	0

秩和检验  $u=2.457$   $P=0.014$

\*0级：无

I 级：活动后劳累易恢复

II 级：活动后劳累不易恢复

III 级：休息时感乏力

IV 级：卧床

两组治疗前乏力比较，差异有显著性意义。治疗组治疗前乏力程度重于对照组。

表13 两组治疗前口干口渴比较\*

组 别	例数	0级	I 级	II 级	III 级	IV 级
治疗组	124	98	20	6	0	0
对照组	59	41	15	2	1	0

秩和检验  $u=1.531$   $P=0.177$ 

\*0级：无

I 级：口干

II 级：口干咽燥不欲饮

III 级：口干咽燥欲饮

IV 级：口干咽燥痛

两组治疗前口干口渴比较，差异无显著性意义。

表14 两组治疗前口苦比较

组 别	例数	0级	I 级	II 级	III 级	IV 级
治疗组	124	86	28	4	6	0
对照组	59	50	7	2	0	0

秩和检验  $u=2.253$   $P=0.024$ 

两组治疗前口苦比较，差异有显著性意义。治疗组治疗前口苦程度重于对照组。

表15 两组治疗前自汗（醒时出汗）比较\*

组 别	例数	0级	I 级	II 级	III 级	IV 级
治疗组	124	110	13	1	0	0
对照组	59	57	2	0	0	0

秩和检验  $u=1.769$   $P=0.077$ 

\*0级：无

I 级：活动后偶出汗

II 级：活动后即出汗

III 级：休息时也出汗

IV 级：汗出大量

两组治疗前自汗（醒时出汗）比较，差异无显著性意义。

表16 两组治疗前盗汗（入睡出汗）比较\*

组 别	例数	0级	I 级	II 级	III 级	IV 级
治疗组	124	111	10	3	0	0
对照组	59	55	3	1	0	0

03-10-16

46

秩和检验  $u=0.801$   $P=0.423$ 

\*0级：无

I 级：偶有

II 级：经常有

III 级：每晚有

IV 级：可浸渍衣服

两组治疗前盗汗（入睡出汗）比较，差异无显著性意义。

表17 两组治疗前心烦易怒比较\*

组 别	例数	0级	I 级	II 级	III 级	IV 级
治疗组	124	106	9	9	0	0
对照组	59	52	7	0	0	0

秩和检验  $u=0.643$   $P=0.520$ 

\*0级：无

I 级：心烦能自主

II 级：心烦不能自主

III 级：五心烦热、易怒

IV 级：狂躁

两组治疗前心烦易怒比较，差异无显著性意义。

表18 两组治疗前眩晕比较\*

组 别	例数	0级	I 级	II 级	III 级	IV 级
治疗组	124	112	7	5	0	0
对照组	59	51	6	2	0	0

秩和检验  $u=0.739$   $P=0.460$ 

\*0级：无； I 级：偶有； II 级：经常发作； III 级：持续存在； IV 级：需卧床。

两组治疗前眩晕比较，差异无显著性意义。

表19 两组治疗前黄疸比较\*

组 别	例数	0级	I 级	II 级	III 级	IV 级
治疗组	124	113	7	4	0	0
对照组	59	54	3	2	0	0

秩和检验  $u=0.082$   $P=0.934$ 

\*0级：无

I 级：巩膜轻度黄染

II 级：巩膜、皮肤轻度黄染

III级：巩膜皮肤桔黄色

IV级：巩膜皮肤深黄或黧黑两组治疗前黄疸比较，差异无显著性意义。

表20 两组治疗前疼痛（癌性）比较\*

组 别	例数	0级	I 级	II 级	III 级	IV 级
治疗组	124	46	48	29	1	0
对照组	58	23	31	4	0	0

秩和检验  $u=1.509$   $P=0.131$

\*0级：无

I 级：轻度（有不适感，无不安）

II 级：中度（尚能忍受，无不安）

III 级：严重（体位自如要求服药）

IV 级：难控制（烦躁不安，被动体位，需要止痛药才能缓解）

两组治疗前疼痛（癌性）比较，差异无显著性意义。

表21 两组治疗前腹胀比较\*

组 别	例数	0级	I 级	II 级	III 级	IV 级
治疗组	124	47	57	12	8	0
对照组	59	32	21	3	3	0

秩和检验  $u=2.052$   $P=0.040$

\*0级：无

I 级：腹胀，肛门排气后有缓解，无腹水

II 级：腹胀，肛门排气后不缓解，无腹水

III 级：腹胀明显，伴有少量至中等量腹水

IV 级：腹胀明显，伴有大量腹水

两组治疗前腹胀比较，差异有显著性意义。治疗组治疗前腹胀程度重于对照组。

## 10. 两组腹水、腹围大小的比较

表22 两组治疗前腹水情况比较

组 别	例数	无	有
治疗组	124	113	11
对照组	59	51	8

$\chi^2=0.944$   $P=0.331$

两组治疗前腹水情况比较，差异无显著性意义。

表23 两组治疗前腹围（cm）比较

103-12-13

组 别	例数*	$\bar{x} \pm s$
治疗组	94	82.89 ± 8.22
对照组	36	80.86 ± 9.59
		秩和检验 $u=1.272$ $P=0.203$

\* 治疗组和对照组各有30例和23例数据缺失

两组治疗前腹围比较，差异无显著性意义。

### 11. 两组治疗前舌象、脉象比较

表24 两组治疗前舌苔比较

组 别	例数	薄白	薄黄	黄腻	黄厚
治疗组	123	29	47	41	6
对照组	59	17	25	13	4
精确概率法				$P=0.426$	

两组治疗前舌苔比较，差异无显著性意义。

表25 两组治疗前舌质比较

组 别	例数	淡红	红	暗红/紫暗/青紫	瘀点/瘀斑
治疗组	123	2	23	86	12
对照组	59	0	2	55	2
精确概率法				$P=0.0024$	

两组治疗前舌质比较，差异有显著性意义。

表26 两组治疗前脉象比较

组 别	例数	平	涩	弦	滑	细
治疗组	123	4	35	69	12	3
对照组	59	0	15	28	11	5
精确概率法				$P=0.089$		

两组治疗前脉象比较，差异无显著性意义。

### 12. 两组治疗前甲胎蛋白、γ-GT、LDH检测结果比较

表27 两组治疗前甲胎蛋白(ug/ml)检测结果比较

组 别	例数	<30	30-399	≥400	$\bar{x} \pm s$
治疗组	123	15	35	73	380.5 ± 367.0
对照组	58	2	20	36	408.8 ± 332.7

2001.10.10

$$\chi^2=3.73 \quad P=0.155$$

两组治疗前甲胎蛋白检测结果比较，差异无显著性意义。

表28 两组治疗前γ-GT检测结果比较

组 别	例数	$\bar{x} \pm s$
治疗组	96	179.75±133.86
对照组	43	170.79±171.69
		$t=0.333 \quad P=0.739$

两组治疗前γ-GT检测结果比较，差异无显著性意义。

表29 两组治疗前LDH检测结果比较

组 别	例数	$\bar{x} \pm s$
治疗组	59	220.31±126.70
对照组	24	210.00±135.57
		$t=0.334 \quad P=0.739$

两组治疗前LDH检测结果比较，差异无显著性意义。

上述治疗前可比性检测表明，除卡氏评分、体重、乏力、口苦、腹胀、舌质外，两组治疗前性别、年龄、病程、既往治疗方式、病灶类型、临床分期、舌苔和脉象的差异均无显著性意义。虽然两组治疗前卡氏评分、乏力、口苦、腹胀等比较，均为治疗组差于对照组，考虑这些因素对疗效比较的可能影响，因而在进行疗效比较时需进行Logistic回归分析。

### 三、疗效比较

#### 1. 总疗效比较

表30 总疗效比较

组 别	例数	完全缓解(%)	部分缓解(%)	稳定(%)	进展(%)
治疗组	124	0	19	97	8
		0%	15.3%	78.2%	6.5%
对照组	59	0	4	44	11
		0%	6.8%	74.6%	18.6%
秩和检验		$u=2.723$		$P=0.006$	

表31 总疗效的Logistic回归分析\*

效应项	系数	Wald	自由度	P值	RR	RR的95%可信区间
组别	1.540	8.533	1	0.003	4.66	1.66~13.11
卡氏记分	0.102	7.705	1	0.006	1.11	1.03~1.19
常数	-6.303	5.228	1	0.022		

\* 将临床疗效归纳为稳定以上和进展两类。被引入模型的变量包括组别、卡氏记分、体重、食量、口苦、腹胀、舌质，采用后退法进行变量筛选，筛选结果只有组别和卡氏记分有显著性意义。模型的Hosmer & Lemeshow检验， $\chi^2=0.199$ ,  $P=0.995$ ，提示模型拟合很好。

治疗组完全缓解率为0%，部分缓解率为15.3%，稳定率为78.2%，进展率为6.5%；对照组完全缓解率为0%，部分缓解率为6.8%，稳定率为74.6%，进展率为18.6%。两组比较，差异有显著性意义。

考虑卡氏评分、体重、乏力、口苦、腹胀症状、舌质因素对疗效的可能影响，采用Logistic回归分析方法，结果提示组间疗效差异有显著性意义，对照组相对于治疗组的相对危险度（RR）为4.66，表示对照组病例进展的危险性是治疗组的4.66倍。

## 2. 两组治疗后随访其生存期、生存率比较

表32 两组治疗8周后病死情况比较

组 别	例数	存活	死亡(原因)				
			肝昏迷	肝破裂	上消化道出血	全身衰竭	其他
治疗组	124	102	3	6	4	7	2
对照组	59	48	2	1	5	2	1

合并死亡例数  $\chi^2=0.022$   $P=0.882$

两组治疗8周后病死情况比较，差异无显著性意义。

表33 两组治疗后随访1年半的病死情况比较

组 别	例数	存活	死亡(原因)				
			肝昏迷	肝破裂	上消化道	全身衰	肝肾综合
			出血	竭	征		
治疗组	124	40	8	5	18	38	3
对照组	59	21	3	4	10	11	7

合并死亡例数  $\chi^2=0.20$   $P=0.655$

两组治疗后随访1年半的病死情况比较，差异无显著性意义。

表34 两组治疗后随访1年半的生存期(月)、生存率比较之一\*

组 别	例数	完全数据例数	截尾值例数	截尾值百分比(%)

治疗组	122	83	39	32.0
对照组	58	38	20	34.5

\*治疗组和对照组各有2例和1例数据缺失

表35 两组治疗后随访1年半的生存期(月)、生存率比较之二\*

组 别	例数	平均生存时间(月)		1年生存率	% 标准误se
		$\bar{x} \pm se$	$\bar{x} \pm se$		
治疗组	122	11±1	11±2	40.25	4.48
对照组	58	11±1	10±4	45.75	6.63

近期效应Breslow检验，统计量=0.04，P=0.851

远期效应Log-rank检验，统计量=0.00，P=0.983

两组的生存率比较，Gehan检验，统计量=0.035，P=0.852

两组治疗后随访1年半的生存期、生存率比较：治疗组1年生存率为40.25%，对照组1年生存率为45.75%，两组比较，差异无显著性意义。

### 3. 两组治疗后癌灶大小疗效比较

表36 两组治疗后癌灶大小疗效比较\*

组 别	例数	治疗前		治疗后		差值(后-前)
		$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	
治疗组	112	71.5±63.2		53.8±48.4		-17.6±29.9
对照组	55	78.0±57.0		71.8±56.8		-6.9±23.7

\*癌灶大小：计算相互垂直的两径乘积或多个癌灶乘积之和( $cm \times cm$ )。治疗组有10例、对照组有4例为弥漫型，治疗组有2例数据缺失。

治疗组治疗前后比较，t=6.24，P=0.000；

对照组治疗前后比较，t=2.14，P=0.037；

前后差值的两组比较，t=2.31，P=0.022。

治疗组治疗前后癌灶大小比较，差异有显著性意义。

对照组治疗前后癌灶大小比较，差异有显著性意义。

两组治疗前后癌灶大小差值比较(组间比较)，差异有显著性意义。

### 4. 治疗后卡氏评分比较

表37 两组治疗后卡氏记分比较

组 别	治疗前		治疗后		差值(后-前)
	$\bar{x} \pm s$ (n)				

治疗组	74.7±7.0(124)	85.7±9.1(108)	11.8±7.2(108)
对照组	78.4±8.4(59)	77.5±11.5(55)	-0.5±8.5(55)

治疗组治疗前后比较,  $t=16.87$ ,  $P=0.000$ ;

对照组治疗前后比较,  $t=0.396$ ,  $P=0.694$ ;

前后差值的两组比较,  $t=9.584$ ,  $P=0.000$ .

治疗组治疗前后卡氏记分比较, 差异有显著性意义。

对照组治疗前后卡氏记分比较, 差异无显著性意义。

两组治疗前后卡氏记分差值比较(组间比较), 差异有显著性意义。

### 5. 治疗后体重比较

表38 两组治疗后体重(Kg)比较

组 别	治疗前		治疗后	差值(后-前)
	$\bar{x} \pm s$ (n)			
治疗组	66.0±9.1(123)	66.5±8.5(108)	1.3±2.8(107)	
对照组	62.6±6.8(59)	62.2±7.2(54)	-0.5±2.4(54)	

治疗组治疗前后比较,  $t=0.04$ ,  $P=0.965$ ;

对照组治疗前后比较,  $t=1.73$ ,  $P=0.108$ ;

前后差值的两组比较,  $t=3.91$ ,  $P=0.000$ .

治疗组和对照组治疗前后体重的比较, 差异均无显著性意义。但两组的治疗前后差值的比较, 差异有显著性意义。

### 6. 治疗后食量比较

表39 两组治疗后食量(两/天)比较

组 别	治疗前		治疗后	差值(后-前)
	$\bar{x} \pm s$ (n)			
治疗组	6.0±1.6(124)	6.9±1.6(112)	1.1±1.7(112)	
对照组	6.1±1.6(59)	6.4±1.6(55)	-0.3±1.6(55)	

治疗组治疗前后比较,  $t=4.98$ ,  $P=0.000$ ;

对照组治疗前后比较,  $t=5.92$ ,  $P=0.000$ ;

前后差值的两组比较,  $t=2.61$ ,  $P=0.010$ .

治疗组和对照组治疗前后食量比较、两组治疗前后差值比较, 差异均有显著性意义。

### 7. 两组治疗后临床症状、体征改善程度比较

表40 两组治疗后乏力改善情况比较\*

组 别	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
治疗组	113	4	32	42	21	14
对照组	55	3	30	18	4	0
秩和检验				$u=3.98$	$P=0.000$	

\* 治疗组、对照组分别有11例和4例数据缺失。

改善级别表示同应用实施例1

两组治疗后乏力改善程度比较，差异有显著性意义。

表42 两组治疗后口干口渴改善程度比较\*

组 别	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
治疗组	113	2	88	17	6	0
对照组	55	0	43	12	0	0
秩和检验				$u=0.25$	$P=0.806$	

\* 治疗组、对照组分别有11例和4例数据缺失。

改善级别表示同应用实施例1

两组治疗后口干口渴改善程度比较，差异无显著性意义。

表43 两组治疗后口苦改善程度比较

组 别	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
治疗组	113	0	77	26	4	6
对照组	55	1	49	5	0	0
秩和检验				$u=3.45$	$P=0.001$	

\* 治疗组、对照组分别有11例和4例数据缺失。

两组治疗后口苦改善程度比较，差异有显著性意义。

表44 两组治疗后自汗（醒时出汗）改善程度比较\*

组 别	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
治疗组	113	1	101	11	0	0
对照组	55	1	52	2	0	0
秩和检验				$u=1.46$	$P=0.143$	

\* 治疗组、对照组分别有11例和4例数据缺失。

改善级别表示同应用实施例1

两组治疗后自汗（醒时出汗）改善程度比较，差异无显著性意义。

表45 两组治疗后盗汗（入睡出汗）改善程度比较\*

组 别	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
治疗组	113	1	103	9	0	0
对照组	55	1	50	4	0	0
秩和检验					$u=0.33$	$P=0.743$

\* 治疗组、对照组分别有11例和4例数据缺失。

改善级别表示同应用实施例1

两组治疗后盗汗（入睡出汗）改善程度比较，差异无显著性意义。

表46 两组治疗后心烦易怒改善程度比较\*

组 别	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
治疗组	114	0	96	9	9	0
对照组	54	0	48	6	0	0
秩和检验					$u=0.96$	$P=0.339$

\* 治疗组、对照组分别有10例和5例数据缺失。

改善1级表示：治疗后心烦易怒较治疗前降低1级，如心烦不能自主治疗后改善为心烦能自主

改善2级表示：治疗后心烦易怒较治疗前降低2级，如五心烦热、易怒治疗后改善为心烦能自主

改善3级表示：治疗后心烦易怒较治疗前降低3级，如狂燥治疗后改善为心烦能自主

两组治疗后心烦易怒改善程度比较，差异无显著性意义。

表47 两组治疗后眩晕改善程度比较\*

组 别	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
治疗组	114	1	101	8	4	0
对照组	54	3	48	3	0	0
秩和检验					$u=1.77$	$P=0.077$

\* 治疗组、对照组分别有10例和5例数据缺失。

改善1级、2级表示同应用实施例1

改善3级表示：治疗后眩晕较治疗前降低3级，如需卧床治疗后改善为偶有

两组治疗后眩晕改善程度比较，差异无显著性意义。

表48 两组治疗后黄疸改善程度比较\*

组 别	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
治疗组	114	4	103	5	2	0
对照组	54	5	47	1	1	0
秩和检验					$u=1.52$	$P=0.128$

\* 治疗组、对照组分别有10例和5例数据缺失。

改善1级表示：治疗后黄疸较治疗前降低1级，如巩膜、皮肤轻度黄染治疗后改善为巩膜轻度黄染

改善2级表示：治疗后黄疸较治疗前降低2级，如巩膜皮肤桔黄色治疗后改善为巩膜轻度黄染

改善3级表示：治疗后黄疸较治疗前降低3级，如巩膜皮肤深黄或黧黑治疗后改善为巩膜轻度黄染

两组治疗后黄疸改善程度比较，差异无显著性意义。

表49 两组治疗后癌性疼痛改善程度比较\*

组 别	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
治疗组	114	0	44	47	22	1
对照组	53	1	26	23	3	0
秩和检验					$u=2.20$	$P=0.028$

\* 治疗组、对照组分别有10例和6例数据缺失。

改善级别表示同应用实施例1

两组治疗后疼痛（癌性）改善程度比较，差异有显著性意义。

表50 两组治疗后腹胀改善程度比较\*

组 别	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
治疗组	114	3	43	56	9	3
对照组	53	5	33	12	1	2
秩和检验					$u=3.70$	$P=0.000$

\* 治疗组、对照组分别有10例和6例数据缺失。

改善级别表示同应用实施例1

两组治疗后腹胀改善程度比较，差异有显著性意义。

## 8. 两组治疗后主要症状、体征消失率比较

表51 两组治疗后主要症状消失率比较

症状	组别	总例数	原有例数	消失例数	消失率%	
乏力	治疗组	113*	82	72	87.8	$\chi^2=6.35$
	对照组	55	35	22	62.9	$P=0.009$
口干口渴	治疗组	113*	24	23	95.8	精确概率法
	对照组	55	15	11	73.3	$P=0.040$
口苦	治疗组	113*	37	36	97.3	精确概率法
	对照组	55	7	4	57.1	$P=0.103$
自汗	治疗组	113*	11	11	100.0	

	对照组	55	2	2	100.0	
盗汗	治疗组	113*	10	9	90.0	精确概率法
	对照组	55	4	3	75.0	P=0.549
心烦易怒	治疗组	114*	18	18	100.0	
	对照组	54	6	6	100.0	
眩晕	治疗组	114*	12	11	91.7	精确概率法
	对照组	54	7	3	42.9	P=0.037
黄疸	治疗组	114*	10	7	70.0	精确概率法
	对照组	54	3	1	33.3	P=0.657
癌性疼痛	治疗组	114*	72	66	91.7	精确概率法
	对照组	53	32	26	81.3	P=0.199
腹胀	治疗组	114*	70	66	94.3	精确概率法
	对照组	53	25	14	56.0	P=0.001

\* 治疗组有11例、对照组有4例数据缺失；

# 治疗组有10例、对照组有5例数据缺失；

+ 治疗组有10例、对照组有6例数据缺失。

两组治疗后乏力、口干口渴、眩晕、腹胀症状消失率比较，差异有显著性意义。两组治疗后口苦、自汗、盗汗、心烦易怒、胸闷气急、黄疸、疼痛（癌性）症状消失率比较，差异均无显著性意义。

#### 9. 两组治疗后白细胞数疗效比较

表52 两组治疗后白细胞数疗效比较\*

组 别	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
治疗组	114	6	91	8	8	1
对照组	54	5	44	5	0	0

秩和检验  $u=1.45$   $P=0.148$

\* 白细胞数分级根据“WHO抗癌药物的急性及亚急性毒副反应分度标准”，具体见应用实施例1

两组治疗后白细胞数疗效比较，差异无显著性意义。

#### 10. 两组治疗后粒细胞数疗效比较

表53 两组治疗后粒细胞数疗效比较\*

09-10-18

组 别	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
治疗组	117	2	103	6	6	0
对照组	59	5	51	1	1	1
秩和检验			$u=2.07$	$P=0.039$		

\* 粒细胞数分级根据“WHO抗癌药物的急性及亚急性毒副反应分度标准”，具体见应用实施例1  
两组治疗后粒细胞数疗效比较，差异有显著性意义。

### 11. 两组治疗后血红蛋白量疗效比较

表54 两组治疗后血红蛋白量疗效比较\*

组 别	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
治疗组	118	16	91	10	1	0
对照组	59	11	40	6	0	2
秩和检验			$u=0.16$	$P=0.870$		

\* 血红蛋白量分级根据“WHO抗癌药物的急性及亚急性毒副反应分度标准”，具体见应用实施例1  
两组治疗后血红蛋白量疗效比较，差异无显著性意义。

### 12. 两组治疗后血小板数疗效比较

表55 两组治疗后血小板数疗效比较\*

组 别	例数	加重	无变化	改善1级	改善2级	改善3级
治疗组	117	12	83	12	8	2
对照组	59	7	47	4	1	0
秩和检验			$u=1.48$	$P=0.139$		

\* 血小板数分级根据“WHO抗癌药物的急性及亚急性毒副反应分度标准”，具体见应用实施例1  
两组治疗后血小板数疗效比较，差异无显著性意义。

### 13. 两组治疗后免疫功能疗效比较

表56 两组治疗前后CD3变化比较

组 别	例数	治疗前		治疗后8周	前后差值(后-前)
		$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$		
治疗组	58	$46.6 \pm 21.0$	$50.8 \pm 21.5$		$4.3 \pm 8.0$

对照组	22	$58.9 \pm 7.0$	$55.5 \pm 7.6$	$-3.4 \pm 8.2$
-----	----	----------------	----------------	----------------

治疗组治疗前后比较,  $t=4.06$ ,  $P=0.000$ ;

对照组治疗前后比较,  $t=1.95$ ,  $P=0.065$ ;

治疗前后差值的两组比较,  $t=3.80$ ,  $P=0.000$ 。

治疗组治疗前后CD3比较, 差异有显著性意义。

对照组治疗前后CD3比较, 差异无显著性意义。

两组治疗前后CD3差值比较, 差异有显著性意义。

表57 两组治疗前后CD4变化比较

组 别	例数	治疗前		前后差值 (后-前)
		$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	
治疗组	58	$31.4 \pm 14.2$	$36.0 \pm 15.4$	$4.6 \pm 5.1$
对照组	22	$39.4 \pm 7.4$	$40.8 \pm 7.6$	$1.4 \pm 7.8$

治疗组治疗前后比较,  $t=6.90$ ,  $P=0.000$ ;

对照组治疗前后比较,  $t=0.83$ ,  $P=0.416$ ;

治疗前后差值的两组比较,  $t'=1.81$ ,  $P=0.080$ 。

治疗组治疗前后CD4比较, 差异有显著性意义。

对照组治疗前后CD4比较, 差异无显著性意义。

两组治疗前后CD4差值比较, 差异无显著性意义。

表58 两组治疗前后CD8变化比较

组 别	例数	治疗前		前后差值 (后-前)
		$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	
治疗组	58	$28.0 \pm 12.7$	$27.7 \pm 12.2$	$-0.4 \pm 3.6$
对照组	22	$36.3 \pm 7.8$	$35.2 \pm 9.1$	$-1.0 \pm 6.0$

治疗组治疗前后比较,  $t=0.83$ ,  $P=0.412$ ;

对照组治疗前后比较,  $t=0.82$ ,  $P=0.422$ ;

治疗前后差值的两组比较,  $t'=0.49$ ,  $P=0.632$ 。

治疗组治疗前后CD8比较, 差异无显著性意义。

对照组治疗前后CD8比较, 差异无显著性意义。

两组治疗前后CD8差值比较, 差异无显著性意义。

表59 两组治疗前后CD4/CD8比值变化比较

组 别	例数	治疗前	治疗后8周	前后差值 (后-前)

03.10.18

		$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$
治疗组	56	1.12 ± 0.28	1.32 ± 0.22	0.19 ± 0.18
对照组	21	1.11 ± 0.23	1.23 ± 0.19	0.11 ± 0.13

治疗组治疗前后比较,  $t=7.96$ ,  $P=0.000$ ;对照组治疗前后比较,  $t=3.89$ ,  $P=0.022$ ;治疗前后差值的两组比较,  $t=1.77$ ,  $P=0.080$ .

治疗组治疗前后CD4/CD8比值比较, 差异有显著性意义。

对照组治疗前后CD4/CD8比值比较, 差异有显著性意义。

两组治疗前后CD4/CD8比值的差值比较, 差异无显著性意义。

表60 两组治疗前后NK细胞变化比较

组 别	例数	治疗前		前后差值 (后-前)
		$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	
治疗组	30	32.6 ± 15.1	39.7 ± 14.8	7.1 ± 10.2
对照组	9	49.4 ± 13.1	39.3 ± 9.5	-10.1 ± 10.7

治疗组治疗前后比较,  $t=3.83$ ,  $P=0.001$ ;对照组治疗前后比较,  $t=2.84$ ,  $P=0.022$ ;前后差值的两组比较,  $t=4.40$ ,  $P=0.000$ .

治疗组治疗前后NK细胞比较, 差异有显著性意义。

对照组治疗前后NK细胞比较, 差异有显著性意义。

两组治疗前后NK细胞的差值比较, 差异有显著性意义。

14. 两组治疗后  $\gamma$ -GT检测结果比较表61 两组治疗后  $\gamma$ -GT变化的比较

组 别	治疗前		前后差值 (后-前)
	$\bar{x} \pm s$ (n)	$\bar{x} \pm s$ (n)	
治疗组	179.75 ± 133.86 (96)	148.75 ± 111.50 (96)	-31.00 ± 112.02 (96)
对照组	170.79 ± 171.69 (43)	164.37 ± 138.24 (41)	-8.58 ± 170.05 (41)

治疗组治疗前后比较,  $t=2.711$ ,  $P=0.008$ 对照组治疗前后比较,  $t=0.323$ ,  $P=0.748$ 前后差值的两组比较,  $t=0.911$ ,  $P=0.364$ 治疗组治疗前后  $\gamma$ -GT比较, 差异有显著性意义。对照组治疗前后  $\gamma$ -GT比较, 差异无显著性意义。

两组治疗前后γ-GT的差值比较，差异无显著性意义。

### 15. 两组治疗后LDH检测结果比较

表62 两组治疗后LDH变化的比较

组 别	治疗前	治疗后8周	前后差值(后-前)
	$\bar{x} \pm s$ (n)	$\bar{x} \pm s$ (n)	$\bar{x} \pm s$ (n)
治疗组	220.31 ± 126.70 (59)	190.05 ± 128.29 (58)	-45.54 ± 98.30 (57)
对照组	210.00 ± 135.57 (24)	194.09 ± 130.45 (23)	-19.39 ± 84.72 (23)

治疗组治疗前后比较,  $t=3.498$ ,  $P=0.001$

对照组治疗前后比较,  $t=1.098$ ,  $P=0.284$

前后差值的两组比较,  $t=1.118$ ,  $P=0.267$

治疗组治疗前后LDH比较, 差异有显著性意义。

对照组治疗前后LDH比较, 差异无显著性意义。

两组治疗前后LDH的差值比较, 差异无显著性意义。

### 四、治疗后影像学检查结果:

#### 1. B超检查:

治疗组有116例治疗后复查了B超; 对照组有55例治疗后复查了B超。

#### 2. CT及MRI检查:

治疗组有83例治疗后复查了CT; 对照组有33例治疗后复查了CT。

治疗组有18例治疗后复查了MRI; 对照组有7例治疗后复查了MRI。

### 五、安全性检测

综合各项安全性检查结果, 治疗前检查结果正常, 治疗后出现异常者综合如下表。

可疑不良反应	治疗组		对照组		RR	P值
	出现例次/总例数	发生率	出现例次/总例数	发生率		
血红蛋白量下降	16/124	12.9%	8/59	13.6%	0.95	0.902
红细胞数减少	0/121	0.0%	0/59	0.0%	.	.
白细胞数减少	6/120	5.0%	5/55	9.1%	0.55	0.325
粒细胞数减少	1/119	0.8%	4/59	6.8%	0.12	0.042
血小板数减少	12/124	9.7%	5/59	8.5%	1.14	0.793
胆红素升高	4/112	3.6%	7/53	13.2%	0.27	0.039
碱性磷酸酶升高	0/123	0.0%	2/58	3.4%	.	.
谷丙转氨酶升高	7/116	6.0%	2/58	3.4%	1.75	0.720

血尿素氮升高	0/119	0.0%	0/54	0.0%	.
血肌酐升高	2/123	1.6%	0/59	0.0%	.
尿蛋白异常	0/123	0.0%	0/59	0.0%	.
尿红细胞异常	0/120	0.0%	0/59	0.0%	.
大便潜血	1/120	0.8%	0/59	0.0%	.

两组治疗后安全性检测结果表明，除治疗组治疗后粒细胞数减少、胆红素升高的发生率低于对照组外（P<0.05），其余检查项目两组发生率、RR（相对危险度）及统计学分析结果表明，差异无显著性意义（详见上表）。

## 六、不良事件观察

两组用药后不良事件观察结果见下表：

可疑不良反应	治疗组 (n=124)		对照组 (n=59)		RR	P值
	出现例次*	发生率	出现例次*	发生率		
发热	57	45.9%	26	44.1%	1.04	0.810
脱发	21	16.9%	14	23.7%	0.71	0.275
口腔溃疡	0	0.0%	1	1.7%	.	.
皮肤反应	0	0.0%	1	1.7%	.	.
胸闷气急	1	0.8%	8	13.6%	0.06	0.000
非癌性疼痛	31	25.0%	16	27.1%	0.92	0.759
过敏	1	0.8%	0	0.0%	.	.
恶心呕吐	49	39.5%	34	57.6%	0.67	0.021
便秘	2	1.6%	8	13.6%	0.12	0.002
出血	0	0.0%	1	1.7%	.	.

\* 例次：指患者每出现1个症状，计为1例次，如1个患者同时出现2个症状则计为2例次。

两组治疗过程中均有部分病人出现脱发、口腔溃疡等可疑不良反应，各症状的发生率、RR（相对危险度）及两组统计学分析结果详见上表。

两组治疗过程中胸闷气急、癌性疼痛、恶心欲呕和便秘症状的发生率比较，差异有显著性意义，从可疑反应发生率及其相对危险度（RR）看，治疗组低于对照组。两组其它症状的发生率比较，差异无显著性意义。

至少出现一项可疑不良反应的病例，治疗组有90例，总的可疑不良反应发生率为72.6%（90/124），对照组有53例，总的可疑不良反应发生率为89.8%（53/59）。治疗组的可

疑不良反应相对危险度 (RR) 为 0.808 (95% 可信区间: 0.704~0.928)，提示治疗组的可疑不良反应发生的危险性较对照组低。

### 结论

本研究共有合格受试者 183 例，治疗组 124 例，对照组 59 例。西医诊断为原发性肝癌，中医辨证为瘀毒结滞证。

治疗前可比性检测表明，两组治疗前卡氏评分、体重、乏力、口苦、腹胀、舌质比较，差异有显著性意义，两组治疗前性别、年龄、病程、既往治疗方式、病灶类型、临床分期、舌苔和脉象的差异均无显著性意义。虽然两组治疗前卡氏评分、乏力、口苦、腹胀等比较，均为治疗组差于对照组，考虑这些因素对疗效比较的可能影响，因此本研究在进行疗效比较时，采用了 Logistic 回归分析方法，以确定这些因素对两组疗效比较的影响。

总疗效结果表明，治疗组完全缓解率为 0%，部分缓解率为 15.3%，稳定率为 78.2%，进展率为 6.5%；对照组完全缓解率为 0%，部分缓解率为 6.8%，稳定率为 74.6%，进展率为 18.6%。两组比较，差异有显著性意义。

考虑卡氏评分、体重、乏力、口苦、腹胀症状、舌质因素对疗效的可能影响，采用 Logistic 回归分析方法，将上述变量引入模型，采用后退法进行变量筛选，筛选结果只有组别和卡氏记分有显著性意义。提示组间疗效的差异有显著性意义，对照组相对于治疗组的相对危险度 (RR) 为 4.66，表示对照组病例进展的危险性是治疗组的 4.66 倍。

上述结果提示本发明的中药合剂对瘀毒结滞证原发性肝癌患者介入化疗栓塞的辅助治疗有较好的临床疗效，有一定的增效作用。

两组治疗后随访 1 年半，治疗组 1 年生存率 40.3%，对照组 1 年生存率 45.8%。生存分析表明，两组生存期比较，无论是近期效应 Breslow 检验，还是远期效应 Log-rank 检验，差异均无显著性意义。提示与单纯介入化疗栓塞治疗相比较，本发明的中药合剂辅助介入化疗栓塞治疗原发性肝癌未能延长患者生存时间。

实体瘤癌灶大小评价结果表明：

两组治疗前后癌灶大小差值（差值=治疗后癌灶大小-治疗前癌灶大小）比较，差异有显著性意义，治疗组治疗后癌灶的缩小明显高于对照组。治疗组治疗前后癌灶大小比较，差异有显著性意义，治疗后癌灶大小较治疗前明显缩小；对照组治疗前后癌灶大小比较，差异有显著性意义，治疗后癌灶大小较治疗前明显缩小。提示本发明的中药合剂辅助介入化疗栓塞治疗原发性肝癌患者，能明显缩小癌灶，优于单纯介入化疗栓塞组。

主要症状疗效结果表明：

治疗组治疗后患者卡氏评分较治疗前有明显增加，且治疗组卡氏评分的增加幅度大于对照组，对照组治疗后患者卡氏评分较治疗前无明显增加；两组治疗后患者乏力症状均较治疗前明显改善，且治疗组乏力症状的改善程度及消失率均大于对照组。

两组患者治疗后食量明显增加，口干口渴、口苦、自汗、盗汗、心烦易怒、眩晕、黄疸、癌性疼痛、腹胀等症状均有所改善及较高的消失率，但除治疗组口苦、癌性疼痛、眩晕症状改善程度高于对照组，治疗组口干口渴、眩晕、腹胀消失率高于对照组外，两组其余症状改善程度及消失率比较，差异均无显著性意义。

上述结果提示本发明的中药合剂辅助介入化疗栓塞治疗原发性肝癌能明显提高患者的生存质量，改善患者的临床症状，具有较好的辅助治疗作用。

实验室指标疗效结果表明：

治疗组治疗后CD3、CD4及CD4/CD8比值、NK细胞均治疗前有明显增高（ $P<0.05$ ），且治疗组CD3、NK细胞治疗前后差值高于对照组（ $P<0.05$ ）。而单纯介入化疗栓塞组治疗前后变化不明显，且NK治疗后较治疗前明显降低。

上述结果提示本发明的中药合剂辅助介入化疗栓塞治疗原发性肝癌有一定的提高患者细胞免疫功能作用，能辅助介入化疗栓塞治疗抑制肿瘤细胞。

本研究 183 例随机对照试验研究结果表明，本发明的中药合剂辅助治疗原发性肝癌属于瘀毒结滞证的患者有较好的临床疗效，具有较好的增效作用，能明显提高患者的生存质量，改善患者的临床症状，提高患者细胞免疫功能，可用于原发性肝癌，且中医辨证属于瘀毒结滞证患者介入化疗栓塞的辅助治疗，临床应用安全。

### 应用实施例 3 本发明中药合剂辅助化疗治疗胃癌临床试验总结

#### 对象与方法

##### 一、合格受试对象的选择

1. 中医证候诊断标准：同应用实施例 1
2. 西医诊断标准：胃癌及其分期标准同应用实施例 1
3. 纳入标准

- (1) 自愿参加临床试验者
- (2) II 期、III 期、IV 期胃癌患者不能手术者或不愿手术者
- (3) 胃癌手术探查者
- (4) 胃癌手术后复发者不能手术者或不愿手术者
- (5) 已接受过抗癌治疗者，需停止治疗超过 2 个月

(6) 年龄 18 岁以上

(7) 预计生存期在 3 个月以上，生存质量 Karnofsky 评分  $\geq 50$  分

#### 4. 排除病例标准

(1) 具有食管狭窄、贲门梗阻、幽门梗阻、息肉、肿瘤；肠梗阻；肝、胆、胰、结肠等消化道器质性病变者，或胃癌呈“皮革胃”样，不能经口服途径给药者

(2) 余同应用实施例 1 的(1)、(2)、(4)~(7)

#### 二、临床试验方法

1. 试验设计：同应用实施例2。

2. 用药方法和剂量：

本发明的中药合剂辅助治疗组：胃癌化疗的同时，开始口服本发明的中药合剂（每日 2 次，每次 15 毫升[每毫升含生药量 0.75 克]，早、晚各一次，少量温水冲服）。本发明的中药合剂需连续服药 2 个月。

对照组：胃癌单纯化疗。

3. 化疗方案：MF 方案

5-Fu 500mg/M<sup>2</sup>, V.D., 第 1-5 天

MMC 8mg/ M<sup>2</sup>, i.v., 第 1 天

每 28 天为 1 周期，连用 2 个周期

4. 疗程：2 个月，治疗结束后再观察一个月。

5. 观察项目与方法

(1) 安全性检测：同应用实施例 1。

(2) 疗效性观察：

①癌灶：需进行治疗前后 B 超、X 线钡餐或气钡双重造影检查、胃镜检查，或 CT 等影像学检查。

a 癌灶大小的测量以二个相垂直的最大直径的乘积为标准

b 多发性癌灶则以所有肿块二个相垂直的最大直径的乘积的和表示

c 弥漫结节的癌灶，应另外加以注明

②临床症状观察：

a. 胃癌的主要症状：肿块、腹痛、纳呆、便血、恶心、呕吐、乏力、消瘦、腹水、

浮肿、黄疸等。

b. 痰毒结滞证的主要症状：

胃脘胀满，包块坚硬，割刺样疼痛，食欲不振，乏力，日渐消瘦，或呕吐、呕血，或便血，舌质暗红或紫暗或青紫或瘀斑，苔白或黄，脉细或沉或涩。

c. Karnofsky 分级

③实验室检查项目：

- a X 线钡餐或气钡双重造影检查（必做项）
- b 胃镜检查（必做项）
- c 大便潜血试验（必做项）
- d 癌胚抗原（CEA）检测（部分病例做）
- e B 超检查（必做项）
- f CT 检查（必要时做）
- g 免疫学检查：CD3、CD4、CD8、NK 细胞等。

观察方法：

每隔一天观察及记录症状、舌脉象各一次。每周观察及记录卡氏评分、体重各一次。

实验室检查项目：血常规应于就诊时、治疗后每周各测一次；尿常规、大便常规、大便潜血试验、肝功能、肾功能应于就诊时、治疗后每二周各测一次；免疫学指标、心电图、心功能应于就诊时、治疗后每四周各测一次；X 线钡餐或气钡双重造影检查、胃镜检查、B 超、癌胚抗原（CEA）、出凝血时间检测至少应于就诊时、治疗后各检测一次，必要时可随时进行检测。

疗程结束后应每 1-2 个月随访一次，随访期至少 1 年。

### 三、疗效判定标准

#### 1. 癌灶的疗效评定标准：

- (1) 完全缓解(CR): 肿瘤病灶完全消失
- (2) 部分缓解(PR): 肿瘤两个最大的相互垂直的直径乘积缩小 50%以上
- (3) 稳定(SD): 肿瘤两个最大的相互垂直的直径乘积缩小不足 50%，增大不超过 25%
- (4) 进展(PD): 肿瘤两个最大的相互垂直的直径乘积增大超过 25%

总缓解率=CR+PR

2. 生存期、生存率评价：治疗后生存期，指从治疗日开始，至死亡或末次随访日期为止。

治疗后需至少随访 1 年。

3. 健康状况的变化：按 Karnofsky 评分标准，进行治疗前后比较。

Karnofsky 评分标准：参见应用实施例 1

#### 四、临床试验资料的处理与总结

收集资料后，将病历输入计算机，用 EPI Info 统计软件建立数据库，并进行统计学处理和分析，进行总结，就本发明的中药合剂对瘀毒结滞证胃癌患者的辅助化疗治疗作用和安全性作出客观评价。

统计方法：

分类资料用  $\chi^2$  检验，等级资料用两样本比较 Wilcoxon 秩和检验(校正)，两样本均数比较用 t 检验。生存期、生存率分析采用寿命表分析及 Kaplan-Meier 分析方法。

### 结 果

#### 一、一般资料

共有合格受试者 129 例，治疗组 87 例，对照组 42 例；西医诊断为胃癌，中医辨证为瘀毒结滞证。门诊病人 15 例，住院病人 114 例。

#### 二、两组可比性检查

##### 1. 两组性别比较

表1 两组性别比较

组 别	例数	男	女
治疗组	87	61	26
对照组	42	26	16

$$\chi^2=0.87 \quad P=0.35$$

两组性别比较，差异无显著性意义。

##### 2. 两组年龄（岁）比较

表2 两组年龄（岁）比较

组 别	例数	18-29	30-49	50-65	66-70	$\bar{x} \pm s$
治疗组	87	0	14	65	8	$56.2 \pm 8.0$
对照组	42	1	8	29	4	$54.6 \pm 10.8$

精确概率

$t=0.95$

03-12-16

P=0. 566

P=0. 35

两组年龄比较，差异无显著性意义。

### 3. 两组病程比较

表3 两组病程比较(月)

组 别	例数	≤3	4-6	7-12	13-24	>24
治疗组	87	43	19	12	7	6
对照组	42	24	7	6	4	1

精确概率 P=0. 803

两组病程比较，差异无显著性意义。

### 4. 两组既往治疗情况比较

表4 两组既往治疗情况比较 \*

组 别	例数	未治疗	手术	放疗	化疗	中药	其它
治疗组	85	56	17	1	2	1	8
对照组	42	24	10	0	1	3	4

精确概率 P=0. 517

\* 治疗组2例未记录；“其它治疗方式”指以上两种或几种治疗方式联合应用(包括1例使用介入化疗)

两组既往治疗情况比较，差异无显著性意义。

### 5. 两组既往治疗效果比较

表5 两组既往治疗效果比较\*

组 别	例数	有效	无效	复发
治疗组	85	8	60	17
对照组	42	2	33	7

X<sup>2</sup>=1. 18 P=0. 55

\* 治疗组有2例既往治疗效果记录不详

两组既往治疗效果比较，差异无显著性意义。

### 6. 两组胃癌病理诊断比较

表6 两组胃癌病理诊断比较

组 别	例数	腺癌	未分化癌
治疗组	87	86	1
对照组	42	38	4

03-10-16

精确概率 P=0.038

两组胃癌病理诊断比较，差异有显著性意义。

## 7. 两组胃癌临床分期比较

表7 两组胃癌临床分期比较

组 别	例数	II期	III期	IV期
治疗组	87	2	16	69
对照组	42	1	13	28

精确概率 P=0.278

两组胃癌临床分期比较，差异无显著性意义。

## 8. 两组治疗前癌灶情况比较

表8 两组治疗前癌灶大小比较 \*

组 别	例数	$\bar{x} \pm s$
治疗组	83 **	27.10±22.29
对照组	40 **	26.48±48.58

t=0.097 P=0.92

\* 癌灶大小：相互垂直的两径乘积或多个癌灶乘积之和 (cm×cm)

\*\* 治疗组有4例、对照组有2例病例癌肿大小无法测量，具体如下：

治疗组：1例胃癌腹腔广泛转移，1例病理诊断为溃疡坏死组织中见少量癌细胞，1例胃体、窦弥漫溃疡浸润型癌，1例贲门低分化腺癌食道中下段转移；

对照组：1例胃癌广泛骨转移，1例胃体、窦弥漫溃疡浸润型癌。

两组治疗前癌灶大小比较，差异无显著性意义。

表9 两组治疗前癌灶部位比较\*

组 别	例数	贲门	胃体	胃窦	吻合口	其它*
治疗组	87	24	28	13	1	21
对照组	42	6	12	5	1	18

精确概率 P=0.197

\* 其它：指癌灶有上述2个或2个以上部位及胃手术切除术后转移到其它部位等

两组治疗前癌灶部位比较，差异无显著性意义。

表10 两组治疗前癌灶转移情况比较

组 别	例数	转移	无转移
-----	----	----	-----

治疗组	87	25	62
对照组	42	15	27
$\chi^2=0.64$			P=0.42

两组治疗前癌灶转移情况比较，差异无显著性意义。

表11 两组治疗前癌灶个数比较

组 别	例数	1个	2个	>2个
治疗组	87	74	4	9
对照组	41	34	6	1
精确概率			P=0.061	

两组治疗前癌灶个数比较，差异无显著性意义。

#### 9. 两组治疗前卡氏记分比较

表12 两组治疗前卡氏记分比较

组 别	例数	50-59分	60-69分	70-79分	80-89分	$\bar{x} \pm s$
治疗组	87	6	34	29	18	66.78 ± 8.83
对照组	42	1	15	15	11	69.04 ± 9.32
秩和检验			$t=1.34$			
			P=0.296			P=0.18

两组治疗前卡氏记分比较，差异无显著性意义。

#### 10. 两组治疗前体重比较

表13 两组治疗前体重 (Kg) 比较

组 别	例数	35-39	40-49	50-59	60-69	>70	$\bar{x} \pm s$
治疗组	87	2	12	40	26	7	57.21 ± 9.01
对照组	42	1	6	17	15	3	57.31 ± 8.48
秩和检验			$t=0.06$				
			P=0.95				

两组治疗前体重比较，差异无显著性意义。

#### 11. 两组治疗前食量比较

表14 两组治疗前食量 (两/天) 比较

组 别	例数	<4	4-5.9	6-7.9	>7.9	$\bar{x} \pm s$
治疗组	87	7	37	33	10	5.46 ± 2.02

000-10-10

对照组	42	2	13	23	4	5.81±1.29
秩和检验			u=1.253			t=1.026
			P=0.210			P=0.307

两组治疗前食量比较，差异无显著性意义。

## 12. 两组治疗前临床症状、体征比较

表15 两组治疗前临床症状比较 \*

症状体征	组 别	例数	0级	I 级	II 级	III 级	IV 级	u	P
胃脘胀痛	治疗组	87	10	12	32	27	6	0.88	0.38
	对照组	42	3	11	16	9	3		
食欲不振	治疗组	87	14	21	24	24	4	1.22	0.22
	对照组	42	5	14	18	4	1		
乏力	治疗组	87	13	17	37	16	4	1.25	0.08
	对照组	42	9	12	15	6	0		
口干口渴	治疗组	87	53	21	13	0	0	0.97	0.33
	对照组	42	29	9	4	0	0		
口苦	治疗组	87	53	24	8	2	0	1.64	0.10
	对照组	42	31	10	1	0	0		
自汗	治疗组	87	55	14	13	5	0	1.06	0.29
	对照组	42	30	6	6	0	0		
盗汗	治疗组	87	57	16	11	3	0	1.71	0.088
	对照组	42	33	7	2	0	0		
心烦易怒	治疗组	87	58	17	10	2	0	1.46	0.15
	对照组	42	32	10	0	0	0		
眩晕	治疗组	87	65	19	2	1	0	0.49	0.62
	对照组	42	33	8	1	0	0		
癌性疼痛	治疗组	87	14	18	35	17	3	3.25	0.001
	对照组	42	13	13	15	1	0		
恶心呕吐	治疗组	87	49	17	18	2	1	0.66	0.51

03.10.16

11

	对照组	42	26	9	4	3	0	
腹胀	治疗组	87	32	20	28	7	0	0.25 0.80
	对照组	42	17	10	10	2	3	

治疗组治疗前癌性疼痛程度高于对照组，两组其他临床症状比较，差异无显著性意义。

表16 两组治疗前腹部包块大小 (cm×cm) 比较

组 别	例数	$\bar{x} \pm s$
治疗组	20	51.95±40.48
对照组	12	61.08±82.77
		t=0.419 P=0.678

两组治疗前腹部包块大小比较，差异无显著性意义。

表17 两组治疗前腹部包块质地比较

组 别	例数	硬	韧或中	软
治疗组	20	12	6	2
对照组	12	9	3	0
秩和检验		u=0.98	P=0.33	

两组治疗前腹部包块质地比较，差异无显著性意义。

表18 两组治疗前腹部包块触痛比较

组 别	例数	无触痛	有触痛
治疗组	20	2	18
对照组	12	4	8
精确概率法		P=0.165	

两组治疗前腹部包块触痛比较，差异无显著性意义。

### 13. 两组治疗前舌象比较

表19 两组治疗前舌苔比较

组 别	例数	薄白	薄黄	黄腻	黄厚	其它
治疗组	87	9	34	29	14	1
对照组	42	3	11	19	9	0
精确概率			P=0.469			

03.10.10

两组治疗前舌苔比较，差异无显著性意义。

表20 两组治疗前舌质比较

组 别	例数	淡红	红	暗红	紫暗	青紫	瘀点、瘀斑
治疗组	87	0	5	43	29	7	3
对照组	42	2	6	14	13	4	3

精确概率 P=0.099

两组治疗前舌质比较，差异无显著性意义。

#### 14. 两组治疗前脉象比较

表21 两组治疗前脉象比较

组 别	例数	平	涩	弦	滑	沉	细
治疗组	87	0	25	8	6	19	29
对照组	42	1	16	6	7	4	8

精确概率 P=0.048

两组治疗前脉象比较，差异有显著性意义。

#### 15. 两组治疗前血液学检查情况

治疗组治疗前有85例进行了白细胞数检查，80例在正常范围，3例白细胞数在 $3.0-3.9 \times 10^9/L$ ，2例白细胞数 $>10.0 \times 10^9/L$ 。

对照组治疗前有41例进行了白细胞数检查，35例在正常范围，4例白细胞数在 $3.0-3.9 \times 10^9/L$ ，2例白细胞数 $>10.0 \times 10^9/L$ 。

治疗组治疗前有42例进行了粒细胞数检查，41例在正常范围，1例低于 $2.0 \times 10^9/L$ 。

对照组治疗前有25例进行了粒细胞数检查，23例在正常范围，2例低于 $2.0 \times 10^9/L$ 。

治疗组治疗前有85例进行了血红蛋白量检查，1例 $<60g/L$ ，5例在 $60-79g/L$ ，31例在 $80-109g/L$ ，48例 $\geq 110g/L$ 。

对照组治疗前有42例进行了血红蛋白量检查，4例在 $60-79g/L$ ，18例在 $80-109g/L$ ，20例 $\geq 110g/L$ 。

治疗组治疗前有84例进行了血小板数检查，81例在正常范围，3例血小板数在 $10.0 \times 10^9/L$ 以下。

对照组治疗前有42例进行了血小板数检查，38例在正常范围，4例血小板数在 $10.0 \times 10^9/L$ 以下。

## 16. 两组治疗前影像学检查情况

治疗组治疗前有72例进行了胃镜检查、50例进行了X线钡餐或气钡双重造影检查、65例进行了B超检查、18例进行CT检查。

对照组治疗前有26例进行了胃镜检查、23例进行了X线钡餐或气钡双重造影检查、28例进行了B超检查、12例进行CT检查。

上述治疗前可比性检测表明，除治疗组治疗前癌性疼痛程度较对照组重外，两组治疗前性别、年龄、病程、既往治疗情况、病理诊断、癌灶部位、个数和大小、主要临床症状、体征、舌象等比较，差异均无显著性意义。提示影响预后的主要因素在两组间具有均衡性。

### 三、疗效比较

#### 1. 总疗效比较

表22 总疗效比较

组 别	例数	完全缓解(%)	部分缓解(%)	稳定(%)	进展(%)
治疗组	87	1 (1.1)	15 (17.2)	63 (72.4)	8 (9.2)
对照组	42	0 (0.0)	1 (2.4)	29 (69.0)	12 (28.6)

秩和检验  $u=3.510$   $P=0.000$

治疗组完全缓解率为1.1%，部分缓解率为17.2%，稳定率为72.4%，进展率为9.2%，总缓解率为18.3%；对照组完全缓解率为0.0%，部分缓解率为2.4%，稳定率为69.0%，进展率为28.6%，总缓解率为2.4%。两组比较，差异有显著性意义。

治疗组有1例完全缓解患者，男性，64岁，纳入试验前2年（1998年4月）病理诊断为：胃癌（腺癌），即行胃大部切除术。2000年3月自觉进食后梗阻感，且逐渐加重，来江苏省常州市肿瘤医院就诊，无可测量病灶，病理诊断示：溃疡坏死组织中可见少量癌细胞（可能为腺癌）。即按照试验方案在化疗的基础上加用本发明的中药合剂治疗，治疗后病理检查断示：中度活动性胃炎。7个月后随访再进行病理检查示：粘膜呈炎性改变。疗效判定为：完全缓解。该例患者由于疗效判定尚不能完全肯定。故现采取“让步保守法”将该例疗效作为“稳定”，再进行两组临床疗效比较，结果见表23。

表23 总疗效比较（“让步保守法”）

组 别	例数	完全缓解(%)	部分缓解(%)	稳定(%)	进展(%)
治疗组	87	0 (0.0)	15 (17.2)	64 (73.6)	8 (9.2)
对照组	42	0 (0.0)	1 (2.4)	29 (69)	12 (28.6)

秩和检验       $u=3.445$        $P=0.001$

上表结果表明，经“让步保守法”将该1例疗效判定为完全缓解的患者作为“稳定”，再进行两组临床疗效比较， $u=3.445$ ， $P=0.001$ ，差异仍有显著性意义。

## 2. 无转移胃癌疗效比较

表24 无转移胃癌疗效比较

组 别	例数	完全缓解(%)	部分缓解(%)	稳定(%)	进展(%)
治疗组	62	1 (1.6)	10 (16.1)	45 (72.6)	6 (9.7)
对照组	27	0 (0.0)	1 (3.7)	18 (66.7)	8 (29.6)

秩和检验       $u=2.723$        $P=0.006$

治疗组完全缓解率为1.6%，部分缓解率为16.1%，稳定率为72.6%，进展率为9.7%，总缓解率为17.7%；对照组完全缓解率为0.0%，部分缓解率为3.7%，稳定率为66.7%，进展率为29.6%，总缓解率为3.7%。两组比较，差异有显著性意义。

## 3. 转移胃癌疗效比较

表25 转移胃癌疗效比较

组 别	例数	完全缓解(%)	部分缓解(%)	稳定(%)	进展(%)
治疗组	25	0 (0.0)	5 (20)	18 (72)	2 (8)
对照组	15	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (73.3)	4 (26.7)

秩和检验       $u=2.228$        $P=0.026$

治疗组完全缓解率为0.0%，部分缓解率为20.0%，稳定率为72.0%，进展率为8.0%，总缓解率为20.0%；对照组完全缓解率为0.0%，部分缓解率为0.0%，稳定率为73.3%，进展率为26.7%，总缓解率为0.0%。两组比较，差异有显著性意义。

#### 4. 随访总生存期、生存率比较

表26 两组治疗后随访1年半其死亡情况比较

组 别	例数	存活	死亡(原因)		
			上消化道出血	全身衰竭	其它疾病
治疗组	87	16	10	60	1
对照组	42	6	11	21	4
合并死亡例数		$\chi^2=0.34$	$P=0.56$		

两组治疗后随访1年半其死亡情况比较，差异无显著性意义

表27 两组治疗后随访1年半其生存期、生存率比较（一）\*

组 别	例数	完全数据例数	截尾值例数	截尾值百分比(%)	
				(18.4)	(14.6)
治疗组	87	71	16		
对照组	41	35	6		

\* 对照组有1例病人没有完成疗程，在治疗1个月后死亡

表28 两组治疗后随访1年半其生存期、生存率比较（二）\*

组 别	例数	平均生存时间(月)		1年生存率	标准误
		$\bar{x} \pm s$	半数生存时间(月)		
治疗组	87	10±1	10±1	32.83	5.1
对照组	41	8±1	6±1	24.39	6.7

近期效应Breslow检验，统计量=4.22  $P=0.040$

远期效应Log-rank检验，统计量=1.98  $P=0.1597$

\* 对照组有1例病人没有完成疗程，在治疗1个月后死亡

两组治疗后随访1年半其生存期、生存率比较：治疗组生存率32.83%，对照组生存率24.39%。两组近期效应比较，差异有显著性意义；两组远期效应比较，差异无显著性意义。提示治疗组治疗后近期效应优于单纯化疗组。

#### 5. 无转移胃癌随访生存期、生存率比较

表29 无转移胃癌治疗后随访其生存期、生存率比较（一）

组 别	例数	完全数据例数	截尾值例数	截尾值百分比(%)
治疗组	62	49	13	(21)
对照组	27	21	6	(22.2)

表30 无转移胃癌治疗后随访其生存期、生存率比较之二

组 别	例数	平均生存时间(月)	半数生存时间(月)	1年生存率	
		$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	%	标准误
治疗组	62	10±1	10±1	31.27	0.061
对照组	27	10±1	7±2	33.33	0.091

近期效应Breslow检验，统计量=0.05 P=0.824

远期效应Log-rank检验，统计量=0.56 P=0.454

两组治疗后随访1年半其生存期、生存率比较：治疗组生存率31.27%，对照组生存率33.33%。两组近期效应比较，差异无显著性意义；两组远期效应比较，差异无显著性意义。提示胃癌无转移治疗组治疗后近期、远期效应与对照组相当。

#### 6. 转移胃癌随访生存期、生存率比较

表31 转移胃癌治疗后随访其生存期、生存率比较（一）\*

组 别	例数	完全数据例数	截尾值例数	截尾值百分比(%)
治疗组	25	22	3	(12)
对照组	14	14	0	(0.0)

\* 对照组有1例病人没有完成疗程，在治疗1个月后死亡

表32 转移胃癌治疗后随访其生存期、生存率比较（二）\*

组 别	例数	平均生存时间(月)	半数生存时间(月)	1年生存率	
		$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	%	标准误
治疗组	25	9±1	7±2	36.0	0.096
对照组	14	5±1	4±1	7.14	0.069

近期效应Breslow检验，统计量=5.72 P=0.0168

远期效应Log-rank检验，统计量=7.56 P=0.0060

\* 对照组有1例病人没有完成疗程，在治疗1个月后死亡

两组治疗后随访1年半其生存期、生存率比较：治疗组生存率36.0%，对照组生存率

03.10.10

7.14%。两组近期效应比较，差异有显著性意义；两组远期效应比较，差异有显著性意义。  
提示转移胃癌治疗组治疗后近期、远期效应较单纯化疗组疗效好。

### 7. 两组治疗后癌灶大小疗效比较

表33 两组治疗后癌灶大小疗效比较

组 别	例数	治疗前 $\bar{x} \pm s$	治疗后 $\bar{x} \pm s$	差值(后-前) $\bar{x} \pm s$	t	P
治疗组	83	27.04±22.32	21.92±23.65	-5.12±8.86	5.262	0.000
对照组	40	26.44±48.58	26.00±46.44	-0.44±7.31	0.378	0.708
		t=0.095	t=0.646	t=2.897		
		P=0.925	P=0.519	P=0.004		

治疗组治疗前后癌灶大小比较，差异有显著性意义。

对照组治疗前后癌灶大小比较，差异无显著性意义。

两组治疗前后癌灶大小差值比较（组间比较），差异有显著性意义。

### 8. 两组治疗后卡氏记分比较

表34 两组治疗后卡氏记分比较

组 别	例数	治疗前 $\bar{x} \pm s$	治疗后 $\bar{x} \pm s$	差值(后-前) $\bar{x} \pm s$	t	P
治疗组	87	66.78±8.83	81.15±8.13	14.37±10.53	12.72	0.000
对照组	42	69.05±9.32	74.06±11.06	5.00±13.84	2.34	0.024
		t=1.340	t=8.434	t=4.261		
		P=0.180	P=0.000	P=0.000		

治疗组治疗前后卡氏记分比较，差异有显著性意义。

对照组治疗前后卡氏记分比较，差异有显著性意义。

两组治疗前后卡氏记分差值比较（组间比较），差异有显著性意义。

### 9. 两组治疗后体重比较

表35 两组治疗后体重(Kg) 比较

组 别	例数	治疗前 $\bar{x} \pm s$	治疗后 $\bar{x} \pm s$	差值(后-前) $\bar{x} \pm s$	t	P
治疗组	87	57.21±9.01	58.16±9.04	0.95±6.66	1.34	0.19

03.10.16

10

对照组	42	57.31±8.48	58.36±8.24	1.05±7.59	0.89	0.38
		t=0.06	t=0.119	t=0.071		
		P=0.95	P=0.906	P=0.943		

治疗组治疗前后体重比较，差异无显著性意义。

对照组治疗前后体重比较，差异无显著性意义。

两组治疗前后体重差值比较（组间比较），差异无显著性意义。

#### 10. 两组治疗后食量比较

表36 两组治疗后食量（两/天）比较

组 别	例数	治疗前 $\bar{x} \pm s$	治疗后 $\bar{x} \pm s$	差值（后-前） $\bar{x} \pm s$	t	P
治疗组	87	5.47±2.01	7.93±6.36	2.46±5.79	3.97	0.000
对照组	42	5.81±1.29	6.62±1.81	0.81±2.23	2.35	0.024
		t=0.995	t=1.309	t=1.782		
		P=0.322	P=0.193	P=0.077		

治疗组治疗前后食量比较，差异有显著性意义。

对照组治疗前后食量比较，差异有显著性意义。

两组治疗前后食量差值比较（组间比较），差异无显著性意义。

#### 11. 两组治疗后乏力改善程度比较

表37 两组治疗后乏力改善程度比较\*

组 别	例数	加重	无改善	改善1级	改善2级	改善3级	改善4级
治疗组	74	1	7	27	32	5	2
对照组	33	3	5	16	6	3	0
秩和检验						u=2.42	P=0.015

\* 改善1级表示：治疗后乏力程度较治疗前降低1级

改善2级表示：治疗后乏力程度较治疗前降低2级

改善3级表示：治疗后乏力程度较治疗前降低3级

改善4级表示：治疗后乏力程度较治疗前降低4级

两组治疗后乏力改善程度比较，差异有显著性意义。

#### 12. 两组治疗后临床症状改善程度比较

表38 两组治疗后临床症状改善程度比较\*

症 状	组 别	例数	加重	无改	改善	改善	改善	改善	u	P
-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

000·10·10

			善	1级	2级	3级	4级		
胃脘胀满	治疗组	77	0	9	23	32	13	0	2.43 0.02
	对照组	39	2	7	16	11	2	1	
食欲不振	治疗组	73	0	10	24	29	9	1	2.82 0.01
	对照组	37	3	6	19	7	1	1	
口干口渴	治疗组	34	0	3	24	7	0	0	0.61 0.54
	对照组	13	1	2	7	3	0	0	
口苦	治疗组	34	0	5	22	5	2	0	2.47 0.01
	对照组	11	1	4	6	0	0	0	
自汗	治疗组	32	0	1	17	10	4	0	1.48 0.14
	对照组	12	1	2	5	4	0	0	
盗汗	治疗组	30	0	3	18	7	2	0	2.20 0.03
	对照组	9	2	2	4	1	0	0	
心烦易怒	治疗组	29	0	2	15	11	1	0	3.02 0.01
	对照组	10	1	3	6	0	0	0	
眩晕	治疗组	22	0	2	17	2	1	0	1.39 0.17
	对照组	9	2	1	5	1	0	0	
癌性疼痛	治疗组	73	1	6	29	23	12	2	2.41 0.02
	对照组	29	2	2	17	8	0	0	
恶心呕吐	治疗组	38	0	1	22	12	2	1	2.35 0.02
	对照组	16	0	5	8	2	1	0	
腹胀	治疗组	55	1	5	29	14	6	0	1.24 0.22
	对照组	25	2	5	11	4	0	3	

\* 改善1级表示：治疗后较治疗前降低1级。如食欲不振IV级为“无食欲，饭量减少1/2以上”；治疗后改善为III级“无食欲，饭量减少1/3至1/2”，余类推。

两组治疗后胃脘胀满、食欲不振、口苦、盗汗、心烦易怒、癌性疼痛、恶心呕吐改善程度比较，差异有显著性意义。

两组治疗后口干口渴、自汗、眩晕、腹胀等症状改善程度比较，差异均无显著性意义。

### 13. 两组治疗后临床症状消失率比较

表39 两组治疗后临床症状消失率比较(一)

组 别	胃脘胀满	食欲不振	乏力	口干口渴
-----	------	------	----	------

03-12-16

治疗组	原有例数	77	73	74	34
	消失例数	30	35	39	26
	消失率%	38.96	47.95	52.7	76.47
对照组	原有例数	39	37	33	13
	消失例数	16	18	16	10
	消失率%	41.03	48.65	48.48	76.92
$\chi^2$ (或校正)		0.05	0.00	0.16	精确概率法
P		0.83	0.94	0.69	1.00

表40 两组治疗后临床症状消失率比较（二）

组 别		口苦	自汗	盗汗	心烦易怒
治疗组	原有例数	34	32	30	29
	消失例数	27	28	23	26
	消失率%	79.41	87.5	76.67	89.66
对照组	原有例数	11	12	9	10
	消失例数	6	8	5	6
	消失率%	54.55	66.67	55.56	60
$\chi^2$ (或校正)		精确概率法	精确概率法	精确概率法	精确概率法
P		0.24	0.18	0.23	0.057

表41 两组治疗后临床症状消失率比较（三）

组 别		眩晕	癌性疼痛	恶心呕吐	腹胀
治疗组	原有例数	22	73	38	55
	消失例数	20	44	31	35
	消失率%	90.91	60.27	81.58	63.64
对照	原有例数	9	29	16	25

照 组	消失例数	6	16	8	11
	消失率%	66.67	55.17	50	44
	$\chi^2$ (或校正)	精确概率法	0.22	精确概率法	2.71
	P	0.13	0.64	0.043	0.099

两组治疗后恶心呕吐消失率比较，差异有显著性意义。

两组治疗后胃脘胀满、食欲不振、乏力、口干口渴、口苦、自汗、盗汗、心烦易怒、眩晕、癌性疼痛、腹胀等症状消失率比较，差异均无显著性意义。

#### 14. 两组治疗后白细胞数疗效比较

表42 两组治疗后白细胞数疗效比较\*

组 别	例数	加重	无变化	增加1级
治疗组	83	2	80	1
对照组	39	5	33	1

秩和检验  $u=1.757$       P=0.079

\* 白细胞数分级根据“WHO抗癌药物的急性及亚急性毒副反应分度标准”，具体见应用实施例1

两组治疗后白细胞数疗效比较，差异无显著性意义。

#### 15. 两组治疗后粒细胞数疗效比较

表43 两组治疗后粒细胞数疗效比较\*

组 别	例数	加重	无变化	增加1级	增加2级	增加3级
治疗组	41	1	39	1	0	0
对照组	22	2	18	1	0	1

秩和检验  $u=0.01$       P=0.99

\* 粒细胞数分级根据“WHO抗癌药物的急性及亚急性毒副反应分度标准”，具体见应用实施例1

两组治疗后粒细胞数疗效比较，差异无显著性意义。

#### 16. 两组治疗后血红蛋白量疗效比较

表44 两组治疗后血红蛋白量疗效比较\*

组 别	例数	加重	无变化	增加1级	增加2级	增加3级
治疗组	83	8	53	15	5	2
对照组	40	9	25	2	3	1

秩和检验  $u=1.927$   $P=0.054$

\* 血红蛋白量分级根据“WHO抗癌药物的急性及亚急性毒副反应分度标准”，具体见应用实施例1  
两组治疗前后血红蛋白量疗效比较，差异无显著性意义，但 $P$ 值=0.054，接近临界值，  
治疗组治疗后血红蛋白量较对照组有增高趋势。

### 17. 两组治疗后血小板数疗效比较

表45 两组治疗后血小板数疗效比较\*

组 别	例数	加重	无变化	增加1级	增加2级	增加3级
治疗组	82	1	79	2	0	0
对照组	40	3	34	3	0	0

秩和检验  $u=0.223$   $P=0.824$

\* 血小板数分级根据“WHO抗癌药物的急性及亚急性毒副反应分度标准”，具体见应用实施例1  
两组治疗前后血小板数疗效比较，差异无显著性意义。

### 18. 两组治疗后免疫功能疗效比较

表46 两组治疗前后CD3变化比较

组 别	例数	治疗前	治疗后8周	差值(后-前)	t	p
		$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$		
治疗组	52	52.51±8.16	57.67±9.04	4.84±5.64	6.12	0.000
对照组	21	50.44±9.64	48.19±9.43	-1.25±6.19	0.808	0.432
$t=0.93$		$t=3.62$		$t=3.68$		
$P=0.35$		$P=0.00057$		$P=0.00047$		

两组治疗前CD3比较，差异无显著性意义。

两组治疗后CD3比较，差异有显著性意义。

两组治疗前后CD3差值比较，差异有显著性意义。

治疗组CD3自身前后比较， $t=6.12$ ,  $P=0.000$ ，差异有显著性意义；对照组CD3自身前后比较， $t=0.808$ ,  $P=0.432$ ，差异无显著性意义。

表47 两组治疗前后CD4变化比较

组 别	例数	治疗前	治疗后8周	差值(后-前)	t	p
		$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$		
治疗组	52	36.08±7.08	40.18±6.87	3.78±4.22	6.41	0.000

对照组	21	31.94±9.30	32.00±9.54	-0.63±6.44	0.39	0.703
		t=2.06	t=3.77	t=3.19		
		P=0.043	P=0.00036	P=0.0022		

两组治疗前CD4比较，差异有显著性意义。

两组治疗后CD4比较，差异有显著性意义。

两组治疗前后CD4差值比较，差异有显著性意义。

治疗组CD4自身前后比较，t=6.41，P=0.000，差异有显著性意义；对照组CD4自身前后比较，t=0.39，P=0.703，差异无显著性意义。

表48 两组治疗前后CD8变化比较

组别	例数	治疗前 $\bar{x} \pm s$	治疗后8周 $\bar{x} \pm s$	差值(后-前) $\bar{x} \pm s$	t	p
治疗组	51	28.67±8.54	25.69±4.35	-3.00±8.06	2.66	0.011
对照组	21	28.25±10.32	26.06±10.34	-1.19±3.62	1.31	0.21
		t=0.18	t=0.21	t=0.87		
		P=0.85	P=0.83	P=0.39		

两组治疗前CD8比较，差异无显著性意义。

两组治疗后CD8比较，差异无显著性意义。

两组治疗前后CD8差值比较，差异无显著性意义。

治疗组CD8自身前后比较，t=2.66，P=0.011，差异有显著性意义；对照组CD8自身前后比较，t=1.31，P=0.21，差异无显著性意义。

表49 两组治疗后前CD4/CD8比值变化比较

组别	例数	治疗前 $\bar{x} \pm s$	治疗后8周 $\bar{x} \pm s$	差值(后-前) $\bar{x} \pm s$	t	p
治疗组	51	1.31±0.32	1.59±0.38	0.22±0.42	6.85	0.000
对照组	21	1.19±0.26	1.28±0.38	0.06±0.25	0.61	0.55
		t=1.54	t=2.84	t=1.39		
		P=0.13	P=0.0059	P=0.17		

两组治疗前CD4/CD8比值比较，差异无显著性意义。

两组治疗后CD4/CD8比值比较，差异有显著性意义。

00.10.10

两组治疗前后CD4/CD8比值的差值比较，差异无显著性意义。

治疗组CD4/CD8比值自身前后比较， $t=6.85$ ,  $P=0.000$ , 差异有显著性意义；对照组CD4/CD8比值自身前后比较， $t=0.61$ ,  $P=0.55$ , 差异无显著性意义。

表50 两组治疗前后NK细胞变化比较

组 别	例数	治疗前		治疗后8周 $\bar{x} \pm s$	差值(后-前) $\bar{x} \pm s$	t	p
		$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$				
治疗组	12	16.17±1.80	18.18±3.36	2.00±1.71	4.05	0.002	
对照组	11	16.65±6.22	15.73±3.12	-1.33±1.75	1.79	0.134	
		$t=0.26$	$t=1.49$	$t=3.88$			
		$P=0.80$	$P=0.16$	$P=0.0013$			

两组治疗前NK比较，差异无显著性意义。

两组治疗后NK比较，差异无显著性意义。

两组治疗前后NK差值比较，差异有显著性意义。

治疗组NK自身前后比较， $t=4.05$ ,  $P=0.002$ , 差异有显著性意义；对照组NK自身前后比较， $t=1.79$ ,  $P=0.134$ , 差异无显著性意义。

#### 19. 两组癌胚抗原 (CEA) 治疗前后比较

表51 两组癌胚抗原 (CEA, 单位:  $\mu\text{g/L}$ ) 治疗前后比较

组 别	例数	治疗前		治疗后8周 $\bar{x} \pm s$	差值(后-前) $\bar{x} \pm s$	t	p
		$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$				
治疗组	68	18.69±20.27	17.15±18.27	-1.27±12.41	0.69	0.49	
对照组	31	17.58±19.79	17.04±20.17	0.37±4.81	0.40	0.69	
		$t=0.25$	$t=0.03$	$t=0.37$			
		$P=0.79$	$P=0.98$	$P=0.72$			

两组治疗前癌胚抗原 (CEA) 比较，差异无显著性意义。

两组治疗后癌胚抗原 (CEA) 比较，差异无显著性意义。

两组治疗前后癌胚抗原 (CEA) 差值比较，差异无显著性意义。

治疗组癌胚抗原 (CEA) 自身前后比较， $t=0.69$ ,  $P=0.49$ , 差异无显著性意义；对照组癌胚抗原 (CEA) 自身前后比较， $t=0.40$ ,  $P=0.69$ , 差异无显著性意义。

#### 20. 两组出、凝血时间治疗前后比较

表52 两组出血时间(单位:秒)治疗前后比较

组别	例数	治疗前		治疗后8周		差值(后-前) $\bar{x} \pm s$	t	p
		$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$			
治疗组	40	115.08±22.35		117.76±20.19		2.68±18.49	0.88	0.38
对照组	20	107.25±29.36		109.17±35.74		3.33±22.29	0.63	0.53
		t=1.15		t=1.14		t=0.12		
		P=0.26		P=0.26		P=0.91		

两组治疗前出血时间比较，差异无显著性意义。

两组治疗后出血时间比较，差异无显著性意义。

两组治疗前后出血时间差值比较，差异无显著性意义。

治疗组出血时间自身前后比较，t=0.88，P=0.38，差异无显著性意义；对照组出血时间自身前后比较，t=0.63，P=0.53，差异无显著性意义。

表53 两组凝血时间(单位:秒)治疗前后比较

组别	例数	治疗前		治疗后8周		差值(后-前) $\bar{x} \pm s$	t	p
		$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$			
治疗组	40	156.33±28.09		154.51±31.91		-0.70±15.69	0.27	0.79
对照组	20	158.50±40.91		154.72±42.51		1.94±16.64	0.49	0.63
		t=0.24		t=0.02		t=0.58		
		P=0.81		P=0.98		P=0.57		

两组治疗前凝血时间比较，差异无显著性意义。

两组治疗后凝血时间比较，差异无显著性意义。

两组治疗前后凝血时间差值比较，差异无显著性意义。

治疗组凝血时间自身前后比较，t=0.27，P=0.79，差异无显著性意义；对照组凝血时间自身前后比较，t=0.49，P=0.63，差异无显著性意义。

#### 四、安全性检测

治疗前检查结果正常，治疗后出现异常者的安全性检查结果综合如下表：

可疑不良反应	治疗组			对照组		RR(相对危险度)	P值
	出现例数/总例数	发生率	出现例数/总例数	发生率			
血红蛋白量下降	3/48	6.3%	4/20	20.0%	0.31	0.182	

白细胞数减少	2/80	2.5%	4/35	11.4%	0.22	0.069
粒细胞数减少	1/42	0.5%	1/26	3.8%	0.62	1.00
血小板数减少	1/81	1.2%	3/38	7.9%	0.16	0.095
胆红素升高	5/72	6.9%	4/35	11.4%	0.61	0.470
碱性磷酸酶升高	5/56	8.9%	5/36	13.9%	0.64	0.505
谷丙转氨酶升高	2/79	2.5%	1/37	2.7%	0.94	1.00
血尿素氮升高	2/81	2.5%	5/38	13.2%	0.19	0.033
血肌酐升高	0/85	0.0%	2/42	4.8%		0.108
尿蛋白异常	1/85	1.2%	1/39	2.6%	0.46	0.532
尿白细胞异常	0/86	0.0%	1/42	2.4%		0.328
尿红细胞异常	0/85	0.0%	1/41	2.4%		0.325
大便粘液	0/79	0.0%	3/41	7.3%		0.038
大便红细胞异常	2/79	2.5%	3/41	7.3%	0.35	0.337
大便白细胞异常	3/86	3.5%	3/42	7.1%	0.49	0.393
大便潜血	0/51	0.0%	1/22	4.5%		0.301

两组治疗后安全性检测结果表明，除治疗组治疗后血尿素氮升高、大便常规检查出现粘液的发生率低于对照组外（P<0.05），其余检查项目两组发生率统计学分析结果表明，差异无显著性意义（详见上表）。

## 五、不良事件观察

表54 两组用药后不良事件观察结果

可疑不良反应	治疗组 (n=87)		对照组 (n=42)		RR	P值
	出现例次*	发生率	出现例次*	发生率		
脱发	9	10.3%	4	9.5%	1.09	1.000
口腔溃疡	1	1.1%	1	2.4%	0.48	0.547
皮肤炎症	1	1.1%	0	0%		1.000
胸闷气急	4	4.6%	2	4.8%	0.97	1.000
黄疸	1	1.1%	4	9.5%	0.12	0.039
非癌性疼痛	4	4.6%	6	14.3%	0.32	0.077
过敏	3	3.4%	2	4.8%	0.72	0.660
便血	2	2.3%	3	7.1%	0.32	0.329
便秘	1	1.1%	2	4.8%	0.24	0.247
腹泻	5	5.7%	4	9.5%	0.60	0.472
呕血	0	0%	0	0%		

\* 例次：指患者每出现1个症状，计为1例次，如1个患者同时出现2个症状则计为2例次。

两组治疗过程中均有部分病人出现脱发、口腔溃疡等可疑不良反应，各症状的发生率及两组统计学比较结果表明，除治疗组黄疸发生率低于对照组外，其余症状比较，差异

均无显著性意义(详见上表)。治疗组共有25例出现可疑不良反应(出现一个以上可疑不良反应症状患者)，总的可疑不良反应发生率为28.7%(25/87)、对照组共有17例出现可疑不良反应(出现一个以上可疑不良反应症状患者)，总的可疑不良反应发生率为40.5% (17/42)。两组比较，RR(相对危险度)=0.71，P=0.182，差异无显著性意义。

### 结论

本研究共有合格受试者129例，治疗组87例，对照组42例；西医诊断为胃癌，中医辨证为瘀毒结滞证。门诊病人15例，住院病人114例。

可比性检测表明，除治疗组治疗前癌性疼痛程度较对照组重外，两组治疗前性别、年龄、病程、既往治疗情况、病理诊断、主要临床症状和体征、舌象、癌灶部位、个数和大小、癌灶转移等比较，差异均无显著性意义。提示影响预后的主要因素在两组间具有均衡性，两组具有可比性。

临床总疗效结果表明：

治疗组完全缓解率为1.1%，部分缓解率为17.2%，稳定率为72.4%，进展率为9.2%，总缓解率为18.3%；对照组完全缓解率为0.0%，部分缓解率为2.4%，稳定率为69.0%，进展率为28.6%，总缓解率为2.4%。两组比较，差异有显著性意义。

无转移胃癌疗效结果表明，治疗组完全缓解率为1.6%，部分缓解率为16.1%，稳定率为72.6%，进展率为9.7%，总缓解率为17.7%；对照组完全缓解率为0.0%，部分缓解率为3.7%，稳定率为66.7%，进展率为29.6%，总缓解率为3.7%。两组比较，差异有显著性意义。

转移胃癌疗效结果比较，治疗组完全缓解率为0.0%，部分缓解率为20.0%，稳定率为72.0%，进展率为8.0%，总缓解率为20.0%；对照组完全缓解率为0.0%，部分缓解率为0.0%，稳定率为73.3%，进展率为26.7%，总缓解率为0.0%。两组比较，差异有显著性意义。

治疗组有1例疗效为“完全缓解”患者由于疗效判定尚不能完全肯定，故采用“让步保守法”将该例疗效判定为完全缓解的患者作为“稳定”，再进行两组临床疗效比较， $u=3.445$ ， $P=0.001$ ，差异仍有显著性意义(结果详见表23)。

上述结果提示本发明的中药合剂结合化疗治疗胃癌属于瘀毒结滞证有较好的临床疗效，用于化疗治疗胃癌具有一定的增效及较好的辅助治疗作用。

生存期、生存率评价结果表明：

两组治疗后随访1年半，治疗组1年生存率32.83%，对照组生存率24.39%。两组近期效应比较，差异有显著性意义；两组远期效应比较，差异无显著性意义。

两组治疗后随访1年半，无转移胃癌治疗组1年生存率31.27%，对照组生存率33.33%。两组近期效应比较，差异无显著性意义；两组远期效应比较，差异无显著性意义。

两组治疗后随访1年半，转移胃癌治疗组1年生存率36.0%，对照组生存率7.14%。两组近期效应比较，差异有显著性意义；两组远期效应比较，差异有显著性意义。

提示本发明的中药合剂辅助化疗治疗胃癌属于瘀毒结滞证患者的近期效应优于单纯化疗组，远期效应与单纯化疗组相当（对于转移胃癌患者的近期效应、远期效应均优于单纯化疗组）。

#### 实体瘤癌灶大小评价结果表明：

两组治疗前后癌灶大小差值（差值=治疗后癌灶大小-治疗前癌灶大小）比较，差异有显著性意义，治疗组治疗后癌灶的缩小程度明显高于对照组。治疗组治疗前后癌灶大小比较，差异有显著性意义，治疗后癌灶大小较治疗前明显缩小；而对照组治疗前后癌灶大小比较，差异无显著性意义。提示本发明的中药合剂辅助化疗治疗胃癌属于瘀毒结滞证患者，能明显缩小癌灶，优于单纯化疗组。

#### 主要症状疗效结果表明：

两组治疗后患者卡氏评分均较治疗前明显增加，且治疗组卡氏评分的增加幅度大于对照组；两组治疗后患者乏力症状均较治疗前明显改善，且治疗组乏力症状的改善程度大于对照组。

两组治疗后患者食量明显增加，胃脘胀满、食欲不振、口干口渴、口苦、自汗、盗汗、心烦易怒、眩晕、癌性疼痛、恶心呕吐、腹胀等症状均有所改善及较高的消失率，其中治疗组胃脘胀满、食欲不振、口苦、盗汗、心烦易怒、癌性疼痛、恶心呕吐症状改善程度高于对照组，两组其余临床症状改善程度及消失率比较，差异均无显著性意义。

上述结果提示本发明的中药合剂辅助化疗治疗胃癌属于瘀毒结滞证患者能明显提高患者的生存质量，改善患者的临床症状，具有较好的辅助治疗作用。

#### 实验室指标疗效结果表明：

两组治疗后白细胞数、粒细胞数、血小板数较治疗前均无明显增加，两组治疗后血红蛋白量较治疗前均有明显增加，且治疗组治疗后血红蛋白量较对照组有增高趋势（P值

=0.054，接近临界值）。

治疗组治疗后CD3、CD4及CD4/CD8比值、NK细胞均治疗前有明显增高（P<0.05），且治疗组CD3、CD4、NK细胞治疗前后差值高于对照组（P<0.05）。而单纯化疗组治疗前后则无明显变化。

上述结果提示本发明的中药合剂辅助化疗治疗胃癌有一定的提高患者细胞免疫功能作用，能辅助化疗抑制肿瘤细胞。

安全性指标检测结果表明：

两组治疗后均有部分患者出现血红蛋白量下降、白细胞数减少、胆红素升高、碱性磷酸酶升高、ALT升高、BUN升高等（具体发生率详见“安全性检测”结果部分），除治疗组治疗后血尿素氮升高、大便常规检查出现粘液的发生率低于对照组外（P<0.05），其余检查项目的发生率及两组统计学比较结果，差异无显著性意义。由于治疗组是在化疗基础上加用本发明的中药合剂，对照组是单纯化疗，而已有资料表明化疗治疗过程中也可出现上述指标改变，故上述安全性检测结果尚未能表明本发明的中药合剂对胃癌患者血液系统、心肝肾功能有损害，需结合本研究单用本发明的中药合剂治疗原发性肝癌、胃癌的临床试验安全性检测的结果进行综合分析（资料23-1）。

不良事件观察结果表明：

两组治疗过程中均有部分病人出现脱发、口腔溃疡、皮肤炎症、胸闷气急、黄疸、过敏等可疑不良反应（具体发生例次、发生率详见表54观察结果），各症状的发生率及两组统计学比较结果表明，除治疗组黄疸发生率低于对照组外，其余症状比较，差异均无显著性意义。治疗组共有25例出现可疑不良反应（出现一个以上可疑不良反应症状患者，各症状发生例次见表54），总的可疑不良反应发生率为28.7%（25/87）、对照组共有17例出现可疑不良反应（出现一个以上可疑不良反应症状患者，各症状发生例次见表54），总的可疑不良反应发生率为40.5%（17/42）。两组比较，RR（相对危险度）=0.71，P=0.182，差异无显著性意义。

综上所述，本研究129例随机对照试验研究结果表明，本发明的中药合剂结合化疗治疗胃癌属于瘀毒结滞证患者有较好的临床疗效，具有较好的增效作用，能明显提高患者的生存质量，改善患者的临床症状，提高患者细胞免疫功能，可用于胃癌，且中医辨证属于瘀毒结滞证患者化疗的辅助治疗，临床应用安全。

# **Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)**

International application number: PCT/CN04/001367

International filing date: 29 November 2004 (29.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: CN  
Number: 200310109213.X  
Filing date: 10 December 2003 (10.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 26 January 2005 (26.01.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse